

Die Entwicklung der Nebenniere beim Schaf

(Ovis aries aries)

Aly El Deen Abdel Basset Aly
—

1978
—

Aus dem Institut für Tieranatomie
Lehrstuhl für Histologie und Embryologie der Tiere
Fachbereich Tiermedizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. P. Walter

DIE ENTWICKLUNG DER NEBENNIERE BEIM SCHAF
(Ovis aries aries)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Aly El Deen Abdel Basset Aly
aus
Kairo - Ägypten

München 1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich
Referent: Prof. Dr. P. Walter
Korreferent: Priv.Do. Dr. H. Bostedt

Tag der Promotion: 24. Februar 1978



Inhalt

I. Einleitung	3
II. Literatur	4
A. Morphologie der Nebennieren-Entwicklung	5
1. Stadium der primären Nebenniere	6
2. Stadium des Einwanderns vegetativer Zellen	8
3. Stadium der Umbildung der fetalen in die definitive Rinde	10
4. Stadium des Wachstums der definitiven Rinde und Entwicklung des Nebennierenmarkes	12
5. Stadium der zonalen Differenzierung der Rinde	12
6. Definitives Stadium	14
B. Funktionsentwicklung der Nebenniere	16
1. Nebennierenmark	16
2. Nebennierenrinde	16
3. Zusammenhang der Nebennierenfunktion des Fetus mit der Auslösung der Geburt	18
III. Eigene Untersuchungen	20
A. Material und Methodik	20
B. Ergebnisse	22
1. Einzelbefunde	22
2. Zusammenfassende Darstellung der Befunde	47
IV. Diskussion	50
V. Zusammenfassung	60
Summary	63
VI. Literaturverzeichnis	66



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552316_0079

I. E I N L E I T U N G

In den letzten 10 Jahren haben physiologische Untersuchungen gezeigt, daß die Funktion der Glandula suprarenalis beim Fetus bereits eine bedeutende Rolle spielt. Insbesondere wird der Nebenniere eine Mitwirkung bei der Auslösung der Geburt zugeschrieben. Kurz vor der Geburt steigt der Corticosteroidgehalt im Blut des Fetus stark an. Diesbezügliche Untersuchungen wurden fast ausschließlich am Schaf als Modelltier durchgeführt. Morphologische Untersuchungen über die Entwicklung der Nebenniere liegen jedoch für das Schaf nur lückenhaft vor, systematische Untersuchungen, insbesondere der Ultrastruktur der Nebennierenrindenzellen, fehlen bei dieser Spezies gänzlich.

II. L I T E R A T U R

Die paarige Nebenniere (NN) (Glandula suprarenalis) vereinigt in sich zwei strukturell und funktionell verschiedene endokrine Organe: die Nebennierenrinde (NNR) (Organum interrenale) und das Nebennierenmark (NNM) (Paraganglion suprarenale). Die reife NNR produziert neben Androgenen Mineralo- und Glukokortikosteroide in morphologisch unterschiedlichen Zonen. Das NNM bildet Catecholamine und stellt das größte Paraganglion des Sympathicus dar. Die beiden Anteile der NN sind embryonal verschiedener Herkunft.

Nach allgemeiner Auffassung stammt die NNR der Säuger vom peritonealen Epithel (Mesothel, Coelothel) und dem darunter liegenden Mesenchym, ist also ein Mesoderm-abkömmling. Das NNM stammt aus dem Material der Sympathicus-anlage und ist neuroektodermalen Ursprungs.

Entsprechend ihrer unterschiedlichen Herkunft sind Rinde und Mark bei niederen Wirbeltieren (Fischen, Amphibien) als Interrenal- und Suprarenalkörper noch voneinander getrennt. Bei Reptilien und Vögeln dringen die den Suprarenalkörper aufbauenden Sympathicogonien in den Interrenalkörper ein und durchwachsen ihn. Bei den höheren Wirbeltieren und beim Menschen sammelt sich das Zellmaterial des Suprarenalkörpers zentral im Interrenalkörper, dieser wird so zur NNR und jener zur NNM.

Die Entwicklung der NN kann von zwei verschiedenen Aspekten aus untersucht werden:

1. Die morphologische Differenzierung während der intra-uterinen Entwicklung und
2. die Aufnahme der Funktion des Organes.

A. Morphologie der NN-Entwicklung

Das Organ NN wurde beim Menschen von BARTHOLOMÄUS EUSTACHIUS im Jahre 1563 entdeckt. Jedoch erst in unserem Jahrhundert wurde seine inkretorische Bedeutung erkannt (siehe BACHMANN, 1954). Um diese Zeit begann man auch mit embryologischen Untersuchungen der Abstammung und Entwicklung der NN. Jedoch ist der Ursprungsort der Rindenanlage bis heute noch strittig.

BACHMANN (1954) stellte in Bezug auf die Rindenherkunft sechs Hypothesen auf:

1. Die NNR stammt vom Coelomepithel.
2. Die Anlage der NNR tritt unter dem Coelomepithel im Mesoderm auf.
3. Die NNR stammt vom Wolffschen Körper.
4. Die NNR entwickelt sich in mehr oder weniger engem Zusammenhang mit der Keimdrüsenanlage.

Während JANOSÍK (1883) behauptet, der mediale Teil der Keimleiste liefere die NN, der laterale die Keimdrüse, entgegnet MIHALKOVICS (1885), das Epithel wuchere kranial der Geschlechtsfalte, seitlich im dorsalen Mesenterium in das darunterliegende Bindegewebe ein. Die Zellen ordnen sich strangförmig an. Die kranial und proximal der Keimleiste liegenden werden zur NNR, während die distal der Geschlechtsleiste liegenden Stränge zu Keimsträngen werden sollen.

5. Die NNR stammt von segmentalen Kanälchen des Mesonephros ab.
6. Die NNR stammt vom Pronephros ab.

Die Histogenese der Säuger-NN vollzieht sich nach KATZ-NELSON (1966 b) in sechs Stadien:

1. Stadium der primären NN.
2. Stadium des Einwanderns vegetativer Zellen.
3. Stadium der Umbildung der fetalen in die definitive Rinde.
4. Stadium des Wachstums der definitiven Rinde und der Entwicklung der Marksubstanz.
5. Stadium der zonalen Differenzierung der Rinde.
6. Definitives Stadium.

1. Stadium der primären NN

Bei menschlichen Embryonen von 4 mm - 4,7 mm Scheitel-Steiß-Länge (SSL) (21 - 25 Tage) wurde noch keine NN-Anlage beobachtet (SOULIE 1903 a; POLL 1906; HETT 1925). Mit 29 Tagen, bei einem Embryo von 6 mm SSL, konnte SOULIE (1903 a) mit Gewißheit die Anlage der NN beiderseits der Mesenterialwurzel neben dem proximalen Pol der Urniere erkennen. Er nimmt daher an, daß der Beginn der Rindenentwicklung zwischen diesen beiden Stadien liegt. Bei Embryonen mit 7,5 mm SSL (etwa 30 Tage) gruppieren sich Zellen um eine endotheliale Aussprossung der Vena cardinalis posterior, die spätere Vena centralis der NN (VELICAN 1948). UOTILA (1940) fand die NNR-Anlage in der 4. Woche, BROMAN (1927) erst in der 9. Woche.

Während POLITZER (1936) vertritt, daß die Rindenzellen allein von in das Mesenchym einwuchernden Coelomepithelzellen abstammen, haben GOORMAGHTIG (1921), WARING (1935) und UOTILA (1940) keine Epithelstränge während der Frühentwicklung beobachten können. JIRÁSEK und LOJDA (1964) sind der Meinung, daß die NNR des Menschen aus dem Mesenchym entsteht, das sich zwischen der Bowmanschen Kapsel des Mesonephros und dem dorsalen Abschnitt des Gekröseansatzes befindet.

Bei der Maus (*Mus musculus*) fand WARING (1935) die ersten NNR-Zellen unter dem Coelomepithel am 12. Graviditätstag. Zwischen dem 16. und 18. Tag beobachtete er eine Differenzierung der Rindenzellen.

Beim Schwein treten nach KRÖLLING (1955) am Ende der 4. Graviditätswoche bei Feten von 20 mm SSL unterhalb der definitiven Nierenanlage große polygonale Zellen auf, die zur Anlage der NN werden. KATZNELSON (1965) findet bei Schweineembryonen von 15 und 18 mm SSL die primäre NN-Anlage an der medialen Seite des Mesonephros in unmittelbarer Nähe der Nieren-Glomerula, lateral und etwas ventral der Aorta, dorsal der Gekrösewurzel und der Keimleiste. Nach WHITEHEAD (1903) und SOULIE (1903 a) ist die Anlage bereits bei 13 mm SSL zu erkennen. Die Primäranlage der NN scheint epithelialer Herkunft, steht aber auch in topographischer Verbindung mit dem äußeren Kapselblatt der Urniere. Aus diesem Mesenchym sprießen bereits frühzeitig Kapillaren zwischen die Epithelstränge ein. Die ganze NN-Anlage besteht in diesem Stadium aus den Strängen gleichartiger epithelialer Zellen, die von einem Netz weitlumiger Kapillaren durchflochten sind.

Beim Rind entwickelt sich nach KATZNELSON (1966 b) die primäre NNR aus dem Coelomepithel durch Einwachsen der epithelialen Zellen in das Mesenchym zwischen den Mesonephroglomerula und der Aorta. Im Bereich der primären Rinde werden mesenchymale Zellen mit einbezogen, sie vermischen sich in der Organanlage miteinander. Beim Rind findet dieser Vorgang bei Embryonen von 1 - 2 cm SSL statt. HAGER (1965) betont, daß der Nachweis einer direkten Abstammung der Rindenelemente vom Coelomepithel allein aufgrund morphologischer Kriterien nicht möglich sei. In einer solchen frühen Anlage sind die epithelialen und mesenchymalen

Zellen derart vermischt, daß es nicht leicht fällt, sie voneinander zu unterscheiden. In der weiteren Entwicklung der NN-Anlage, nach Einstellung der aktiven Bewegung von Zellelementen, zeigt sich die epitheliale Natur der NN-Rinde deutlich. Das Einwachsen der aus dem Coelombelag stammenden Zellen erfolgt in dorso-kranialer Richtung.

2. Stadium des Einwanderens vegetativer Zellen

Die Zellen, die das NNM bilden, stammen aus der Sympathicus-anlage (YNTEMA und HAMMOND 1947; HAMMOND und YNTEMA 1947 und NAWAR 1956). KEENE und HEWER (1927) beobachteten eine Einwanderung markbildender Zellen bei menschlichen Keimlingen von 12 - 13 mm SSL. KOHNS (1925) und auch HETT (1925) sahen einwandernde Zellen des vegetativen Nervensystems aus der Sympathicusanlage bei 15 - 16 mm langen Embryonen entsprechend dem 37. bis 45. Graviditätstag. Beim Schwein treten nach WIESEL (1901) bei 30 - 35 mm SSL zytoplasmaarme Zellen mit stark angefärbten Kernen unter der Kapsel der NNR auf, was einem Graviditätsalter von etwa 35 Tagen entsprechen würde. POLL (1906) gab 40 mm SSL für die Markzelleninvasion beim Schwein an. Bei Ratten, mit einer Graviditätsdauer von 21 Tagen, setzt die Einwanderung erst am 17. Tag der Trächtigkeit ein (PANKRATZ 1931). Das Eindringen vegetativer Zellen in die primäre NN erfolgt beim Rind verhältnismäßig frühzeitig, vom 2-cm-Stadium an (KATZNELSON 1966 b), nach HAGER (1965) von 2,7-cm-SSL-Stadien an. Das Einwandern dieser Zellen (Chromaffinoblasten) in das Innere des Organs führt zu einer Auflockerung der anfangs kompakten Anlage. Das Netz der Epithelzellstränge erscheint dadurch lockerer. Im 2,5-cm-Stadium kommen zwischen Epithelzellen zahlreiche Chromaffinoblasten vor, und bei 3,5 cm großen Rinder-Embryonen zeigen einige dieser Zellen eine chromaffine Reaktion, d.h., sie verwandeln sich in chromaffine Zellen. HAGER (1965)

konnte eine chromaffine Reaktion dieser Zellen bei Rinder-Embryonen von 6 - 7 cm SSL beobachten. Nach KATZNELSON (1966 b) sind solche Zellen bei 5 - 9 cm langen Rinder-Embryonen häufig. Auch KRUMINIJA (1959) beobachtete beim Rind ein Umwachsen der Chromaffinoblasten mit Rindenzellen. Während beim Schwein nach KATZNELSON (1965) der Einwanderungsvorgang in mehreren Wellen erfolgt und relativ lange dauert, wird die Einwanderung der Chromaffinoblasten beim Rind in kurzer Zeit vollzogen. Sie ist bei Feten von 6 - 7 cm SSL beendet.

In ähnlicher Weise, wie es von SEMASKEWIC (1962) für den Menschen und von KATZNELSON (1965) beim Schwein beschrieben wurde, kommen beim Rind zwei Typen von Zellen vor: Chromaffinoblasten und Sympathoblasten. Wie beim Schwein, wird auch beim Rind die Ansicht von WOLYNSKA (1956) über das Eindringen vegetativer Elemente in die primäre NN entlang der Gefäße nicht nachgewiesen. Die Chromaffinoblasten bewegen sich unabhängig vom Gefäßnetz zwischen den Strängen der Epithelzellen. Wie auch beim Schwein (KATZNELSON 1965), bestätigt sich beim Rind die Vorstellung von SEMASKEWIC (1962) beim Menschen, daß die Sympathoblasten vorwiegend entlang der in die NN einwachsenden Nervenstränge vordringen. Die Sympathoblasten erscheinen in der NN in Form dunkel gefärbter Zellansammlungen. HAGER (1965) bezeichnet sie beim Rind als "Markbälle". Nach KATZNELSON (1966 b) liegt die NN bei 5 cm langen Rinder-Embryonen im Bindegewebe der Somatopleura, die mit einer gemeinsamen lockeren Kapsel die Metanephrosanlage und die NN umschließt. In dieser ist die Zentralvene ausgebildet. Das Hineinwachsen des vegetativen Nervenstranges erkennt man an einer Gruppe Sympathoblasten, die sich durch dunkle, runde Kerne und geringe Zellgröße auszeichnen.

3. Stadium der Umbildung der fetalen in die definitive Rinde

Vor der Differenzierung der NNR in die 3 typischen Zonen des reifen Organs wird ihre Anlage als "fetale Rinde" bezeichnet. Sie ist beim Menschen im Verlauf der Entwicklung einer Involution und degenerativen Veränderungen unterworfen, die vor allem um die Geburt auftreten. Sie werden erst postnatal durch die definitive Rinde ersetzt (SUCHESTON und CANNON 1968). Bei anderen Säugern beginnt die Differenzierung in Zonen jedoch schon während der Fetalentwicklung. NICANDER (1952) beobachtete die Anlage einer fetalen Rinde bei Rind, Schwein, Hund, Katze und Kaninchen. Er ist der Meinung, daß die fetale Rinde mit Strukturen wie der "X-Zone" der NNR der Maus und der "juxtamedullären Zone" der NNR beim Kaninchen identisch ist; eine Ansicht, die vordem von WARING (1935) und ROAL (1935) vertreten wurde. Das Auftreten einer fetalen Rinde wurde auch bei der Katze von DAVIS (1937) beobachtet. NEHLS (1958) erwähnt die fetale Rinde beim Pferd. Beim Schwein hat DZERZINSKIJ (1910) die Ausbildung der sogenannten fetalen Rinde gesehen. Eine typische fetale Rinde haben MOSER und BENIRSCHKE (1962) beim Gürteltier beschrieben, BENIRSCHKE und RICHART (1964) haben die fetale Rinde bei fünf Arten von Meerkatzen nachgewiesen. Anhand von Untersuchungen an menschlichen Feten kamen KEENE und HEWER (1927) sowie UOTILA (1940) zu dem Schluß, daß bei 12 mm langen Feten eine zweite Proliferation des Coelomepithels stattfindet. Dieser Zellschub soll die erste Anlage umgeben und das Zellmaterial für die spätere definitive Rinde darstellen.

Die Anlage der definitiven Rinde erscheint beim Schwein mit 6 cm SSL in Form von kleinen Zellsträngen unter der Kapsel. Die beiden Anlagen sind aufgrund der unterschiedlichen Färbbarkeit zu differenzieren, z. B. mit der Azan-Färbung (KATZNELSON 1965). Auch beim Rind beginnt sich nach den Untersuchungen von KATZNELSON (1966 b) mit 5 - 6 cm SSL

die primäre Rinde in die fetale Rinde und in die Anlage der definitiven Rinde umzubilden. Eine zweite Proliferation des Coelomepithels in diesem Entwicklungszeitpunkt lehnt der Verfasser jedoch beim Paarhufer ab. Auch HAGER (1965) ist nach Untersuchungen am Rind dieser Meinung. Nach KATZNELSON (1966 b) beginnt sich an der Peripherie der NN eine sehr dünne Schicht von kleinen, kompakten Zellen abzusondern, die die Vorläufer für die definitive Rindenanlage darstellen. Darunter ordnen sich Zellen der fetalen Rinde in schmalen Strängen an, die sich bis zur Vena centralis erstrecken. Zwischen ihnen liegen Nester chromaffiner Zellen. Die Zellen der fetalen Rinde sind jetzt durch größere Kerne, stärkere Oxyphilie und oft auch durch die exzentrische Lage der Kerne gekennzeichnet. Die Kern-Plasma-Relation ist in den Zellen der definitiven Rinde zugunsten des Kerns verschoben, in denen der fetalen Rinde zugunsten des Zytoplasmas. Die fetale Rinde wird beim Rind früh der Involution unterworfen, wobei sich die Stränge bald wieder auflösen (8 cm SSL), im Gegensatz zum Schwein, bei dem sich die Involution der fetalen Rinde auf einen längeren Abschnitt der fetalen Periode erstreckt, und zum Menschen (BACHMANN 1954; MOERI 1951), bei dem die fetale Rinde erst in der postnatalen Periode involviert. Nach SEDOVA (1974) soll die fetale Rinde beim Schwein sekretorisch tätig sein und Corticosteroide bilden. Die X-Zone der NN der Maus entspricht nicht der fetalen Rinde des Schweines. Nach KATZNELSON (1965) gelangen beim 10 cm langen Schweinefetus bei der Involution der fetalen Rinde die degenerierenden Zellen in das venöse Gefäßnetz. Gelegentlich füllen sie das ganze Lumen der Zentralvene aus. Eine ähnliche Beobachtung hat auch SEMASKEWIC (1962) an menschlichen Feten gemacht.

4. Stadium des Wachstums der definitiven Rinde und der Entwicklung des Nebennierenmarks

Die Anlage der definitiven Rinde geht beim Rind von einem schmalen Streifen unter der Kapsel aus. Die Zellen der definitiven Rinde wachsen in Richtung auf das Mesenchym und ordnen sich z. T. in Strängen an. Die Grenze zwischen der sich ausbildenden Rinde und der Marksubstanz ist zunächst noch undeutlich.

Chromaffine Zellen und dissoziierende Rindenzellen durchsetzen neben zahlreichen Kapillaren die spätere Markzone (KATZNELSON 1966 b). Beim Schwein wächst die definitive Rinde langsam.

Die chromaffinen Zellen sammeln sich bei Rinderfeten von 10 cm SSL im Zentrum des Organs an und bilden die Marksubstanz. Das fällt ungefähr mit dem Beginn der Differenzierung der chromaffinen Zellen in A-Zellen, die Adrenalin ausscheiden, und in N-Zellen, die Noradrenalin ausscheiden, zusammen. Beide Zellarten sind bei Haustieren vorhanden (SMOLLICH 1967). Die Sympathoblasten dringen in die NN entlang der Nervenstränge ein und differenzieren sich in Neuro- und Glioblasten der Intramuralganglien der NN. Hierin stimmen die Befunde mit den Angaben von SEMASKEWIC (1962) überein.

5. Stadium der zonalen Differenzierung der Rinde

Weitverbreitet ist die Meinung, daß der postnatale Umbau der NNR beim Menschen und die Bildung der definitiven Rinde unter Teilnahme eines subkapsulären Blastems erfolgt (HADHAZY, LEIKES und KARMAZIN 1954; GONZALO-SANZ 1964).

Unter diesem Begriff wird eine besondere Schicht verstanden,

die zwischen der Kapsel und der Zona glomerulosa liegt und Elemente enthält, die die Rindensubstanz bilden und regenerieren. MITCHELL (1948) fand bei der Ratte eine Umwandlung der Elemente des subkapsulären Blastems in der Zona glomerulosa. Andererseits konnte HAEBER (1965) beim Meerschweinchen kein für die Regeneration verantwortliches subkapsuläres Blastem entdecken. Auch bei Paarhufern (Rind und Schwein) wurde kein subkapsuläres Blastem nachgewiesen (KATZNELSON 1966 b; BACHMANN 1954).

Nach ZINTZSCH und GUTTE (1976) wurde mit kontinuierlicher Langzeitapplikation von exogenem ACTH beim Schwein ein subkapsuläres Blastem nachgewiesen. Die Untersuchungen ergänzen die morphologischen Befunde von BACHMANN (1954) über die Beteiligung der Kapsel an der Regeneration.

Bei menschlichen Feten von 60 mm SSL ist nach GROSSER und ORTMANN (1970) die Rinde in eine Innen- und eine Außenzone gegliedert. Die Innenzone wird nach der Geburt weitgehend zurückgebildet. Die Differenzierung der Außenzone führt nach der Geburt im Laufe der Kinderjahre zur Ausbildung der drei Rindenzone des Erwachsenen. Die echte Zona glomerulosa tritt nach BACHMANN (1954) im 7. Monat p. p., nach ROTTER (1949) erst im 10. Lebensjahr auf. LANGMANN (1972) vertritt die Meinung, daß die Zona reticularis aus einem kleinen peripheren Anteil der fetalen NNR des Menschen entsteht. Die Umwandlung der fetalen NNR in die Zellen der Zona reticularis, wie es beim Gürteltier beschrieben wurde (MOSER und BENIRSCHKE 1962), hat KATZNELSON (1965) beim Schwein nie beobachtet. Nach ihm sind in der definitiven Rinde beim 19,5 cm langen Schweinefetus zuerst zwei Zonen zu unterscheiden, die äußere und die innere. Sie stammen von zwei selbständigen Teilen der Rindenanlage. Bei Feten des Rindes beginnt die zonale Differenzierung im 14-cm-Stadium und ist bei Feten von 20 - 30 cm SSL abgeschlossen. Die Differenzierung der definitiven Rinde geht mit der gleichzeitigen Ausbildung der Zona glomerulosa und Zona fasciculata einher (Zona fasciculo-glomerulosa bei menschlichen Embryonen nach ROTTER 1949).

Erst nach der Geburt wird die Zona fasciculata ausgebildet und die Zellen nehmen wirklich eine säulenartige Anordnung an. Diese steht mit dem sich in diesem Rindenteil entwickelnden Netz der radial angeordneten Kapillaren in Zusammenhang. In der postnatalen Periode beginnt sich auch von tiefen Teilen der Zona fasciculata die Zona reticularis abzusondern, deren Kapillarnetz in das Netz der venösen Sinus in der Grenzzone der Marksubstanz übergeht (20 Tage nach der Geburt) (BACHMANN 1954). Nach HETT (1925) besteht die Kapsel außer aus Kollagenfasern in der Hauptsache aus elastischen Fasern. In der embryonalen Kapsel sind keine glatten Muskelfasern festzustellen. Beim Rind, wie auch beim Schwein, ist die Kapsel anfangs einschichtig, später, ungefähr von 9 - 10 cm SSL an, wird die Kapsel zweischichtig. Die Außenschicht der Kapsel ist lockerer, besteht weniger aus zelligen Bestandteilen, als aus Fasern. Die innere Schicht enthält weniger und dünne Fasern, dafür bedeutend mehr Bindegewebszellen (KATZNELSON 1965, 1966 a und b).

6. Definitives Stadium

In der voll funktionsfähigen Säuger-NN ist die Rinde in drei morphologisch unterschiedliche Zonen gegliedert: Unter der bindegewebigen Kapsel liegt die Zona multiformis, wegen der bei den einzelnen Spezies unterschiedlichen Struktur auch als Zona glomerulosa (z.B. Mensch, Wiederkäuer) oder Zona arcuata (z.B. Pferd) bezeichnet. Beim Menschen schreibt man ihr die Bildung neuer Rindenzellen zu. Ihre Zellen produzieren vor allem das Mineralocorticoid Aldosteron. In der Mitte der NNR liegt die Zona fasciculata, die aus parallel angeordneten Zellsäulen besteht, die durch Kapillarsinus voneinander getrennt werden. Die Zellen dieser

Zone bilden Glucocorticoide, beim Schaf vorwiegend Cortison (GANONG 1972). Gegen das Mark zu gehen die Zellstränge in eine netzartige Verbindung über, weshalb dieser NNR-Abschnitt als Zona reticularis bezeichnet wird. Hier werden Androgene gebildet.

Die Sekretion der NNR wird über neuroendokrine Regelmechanismen des Hypophysen-Hypothalamus-Systems gesteuert. Das in der Hypophyse gebildete ACTH, das auf Anreiz des im Hypothalamus gebildeten Releaser-Hormons in das Blut abgegeben wird, wirkt vor allem auf die Zellen der Zona fasciculata und der Zona reticularis ein, während die Funktion der Zona multiformis unter anderem durch die Niere (Renin-Angiotensinogen-Angiotensin) gesteuert wird. Im NNM gruppieren sich chromaffine Zellen und einzelne Ganglienzellen um die Vena centralis. Beide Zellarten werden von einem reich verzweigten Sinuskapillargebiet umgeben. Die chromaffinen Zellen produzieren Adrenalin und seine Vorstufe Noradrenalin, wobei unterschiedliche Meinungen bestehen, ob beim Menschen beide Catecholamine vom gleichen Zelltyp in unterschiedlichen Funktionsstadien (VITRY 1964; PICARD und VITRY 1964) gebildet werden, oder ob es zwei verschiedene Arten von chromaffinen Zellen gibt (HILLARP und HÖKFELT 1955; KLEIN und KRACHT 1958). SMOLLICH (1967) und KATZNELSON (1964) schließen sich nach Untersuchungen an Haustieren (Rind, Schwein, Schaf und Pferd) dieser Auffassung an.

B. Funktionsentwicklung der Nebenniere

1. Nebennierenmark

Die Funktionsentwicklung des Markorgans wird mit Hilfe der Chromat- und Kaliumjodatreaktion (HILLARP und HÖKFELT 1955) untersucht. Chromatpositive Granula als Zeichen des Vorhandenseins von Catecholaminen und jodatpositive Granula als Nachweis für Noradrenalin konnten beim Rind von HAGER und HEINKE (1966) erstmalig bei 120 mm SSL bzw. im 3. Graviditätsmonat nachgewiesen werden. Nach HEINKE (1966) dürfte ein anderer Reaktionsablauf beim Goldhamster vorliegen, bei dem Adrenalin am ersten Tag p. p., Noradrenalin aber erst am 17. Tag p. p. nachgewiesen werden konnte.

2. Nebennierenrinde

Die beim Menschen bis zur Geburt erhaltene fetale Rinde (80 % des NN-Rinden-Gewebes) bildet Androgene, die in inaktiver Form über das Blut der Plazenta zugeführt und dort aktiviert oder in Oestrogene umgewandelt werden (GANONG 1972). Nach JIRASEK und LOJDA (1964) ist die größte Aktivität der von ihnen untersuchten Enzyme (Bernsteinsäure-Dehydrogenase, alkalische Phosphatase, saure Phosphatase und Steroid-Dehydrogenase) und damit der Steroidproduktion in der NNR bei menschlichen Feten zwischen der 9. und 21. Graviditätswoche zu finden. In der NN eines menschlichen Feten von 60 mm SSL (3. Monat) konnten ROSSI und Mitarb. (1957) einen hohen Bernsteinsäure-Dehydrogenasegehalt (B.D.) in der inneren Rindenschicht feststellen. Beim Rind ist B.D. erstmalig zu Beginn des 3. Graviditätsmonats in allen Rindenzellen nachweisbar. Alkalische Phosphatase (A.P.) wiesen ROSSI und Mitarb. (1951) bei einem menschlichen Embryo von 9 mm SSL in den Zellen der NN-Rindenanlage nach. JIRASEK und LOJDA (1964) beobachteten A.P. beim Menschen erstmalig zwischen

dem 40. und 47. Tage der Embryonalentwicklung. Beim Rind ist diese Fermentaktivität erst im 3. Graviditätsmonat feststellbar (HEINKE und HAGER 1966). Saure Phosphatase wurde beim Menschen erstmalig zwischen dem 39. und 47. Graviditätstag nachgewiesen (JIRASEK und LOJDA 1964). Nach HEINKE und HAGER (1966) ist auch beim Rind die Reaktion schon zu Beginn des 2. Graviditätsmonats positiv, die definitive Verteilung des Ferments erfolgt im 3. Graviditätsmonat.

Steroid-Dehydrogenase tritt in der NN-Anlage menschlicher Embryonen in der 11. bis 20. Woche auf (DAWSON und Mitarb. 1961; JIRASEK und LOJDA 1964). Nach HEINKE und HAGER ist das Ferment bei Rinderfeten zu Beginn des 3. Graviditätsmonats nachweisbar.

Beim Menschen erscheint nach JOHANNISSON (1968) die Nebenniere bereits bei Embryonen von 2 cm Scheitel-Fersen-Länge (SFL) in eine innere und eine äußere Zone geteilt. Die funktionelle Differenzierung der NNR-Zellen beginnt in der inneren Zone mit einer Zunahme von ER, Mitochondrien und Golgi-Feldern. Zwischen der inneren und der äußeren Zone wird eine Übergangszone beobachtet, die durch sogenannte "dunkle Zellen" charakterisiert ist. Im 2. Graviditätsdrittel treten zunächst in den Zellen der inneren Zone (spätere Zona fasciculata) osmiophile Einschlüsse (Liposomen) und agranuläres ER auf, das teilweise als tubulär (JOHANNISSON 1968; ROSS und Mitarb. 1958; ROSS 1962), z. T. als vesikulär beschrieben (LEVER 1955; LUSE 1967) wird. Mitochondrien vom Crista-Typ wurden in der Außenzone, solche vom Tubulustyp in der Innenzone schon mit 3 cm SFL beobachtet (JOHANNISSON 1968). LUFT und HECHTER (1957) fanden solche Strukturveränderungen der Mitochondrien in den NNR-Zellen auch beim Rind. Bei der Ratte tritt die Umwandlung der Mitochondrien vom Crista-Typ in den tubulären oder vesikulären bei Feten mit 16 1/2 Graviditätstagen auf (IDELMANN 1970).

Die Steroidsynthese in der NNR findet im agranulären ER statt (ASWORTH und Mitarb. 1958; YAMORI und Mitarb. 1961; SCHWARZ 1962; NISHIKAWA und Mitarb. 1963). Nach IDELMANN (1970) sind das agranuläre ER und die Mitochondrien an der Steroid- und Glucocorticoidsynthese in der NN beteiligt. LUKETT und SCOTT (1963) fanden bei Affenfeten, ROSS (1962), JOHANNISSON (1968), Mc NUTT und JONES (1970) bei menschlichen Feten, IDELMANN (1970) bei Ratten-Feten und ENDERS und Mitarb. (1966) bei Armadillo-Feten gut entwickeltes agranuläres ER in Zellen der Innenzone der fetalen Rinde. Nach Vergleichen mit histochemischen Befunden setzen die Corticosteroid- und Androgensynthese gleichzeitig ein. Nach BLACK (1970) entwickeln sich bei Meerschweinchenfeten von 21 Tagen granuläres ER und zahlreiche freie Ribosomen. Die Mitochondrien sind stäbchenförmig und bilden Cristae. Der Golgikomplex liegt juxta-nucleär. Agranuläres ER tritt vom 22. Graviditätstag an auf. Gleichzeitig sind Polyribosomen zu beachten. PRICE und Mitarb. (1967) konnten in der NN eines Meerschweinchenfetus von 22 Tagen in vitro Androgene nachweisen. Nach BLACK (1970) bildet sich das gut entwickelte agranuläre ER in der NN-Rinde bei Meerschweinchenfeten zwischen dem 30. und 50. Tag aus und zeigt geordnete kristalline Strukturen. Die Mitochondrien sind von unterschiedlicher Größe und Form (Tubuli und Cristae oder beide). In den tiefen Zellen der NN-Rinde befindet sich in den Mitochondrien granuläres Material. Nach Mc NUTT und JONES (1970) handelt es sich bei diesem intramitochondrialen Material um Nucleoproteine. Aufgrund der erwähnten Befunde ist anzunehmen, daß die NN Steroide synthetisieren kann, bevor die Differenzierung in die 3 Zonen beginnt (BLACK 1970; IDELMANN 1970; JOHANNISSON 1968).

3. Zusammenhang der Nebennierenfunktion des Fetus mit der Auslösung der Geburt

Beim Schaf soll die Nebenniere des Fetus eine beträchtliche Rolle bei der Geburtsauslösung spielen (DÖCKE 1975).

Nach fetaler Hypophysektomie setzt die Geburt verzögert ein (COMLINE und Mitarb. 1970; LIGGINS und Mitarb. 1967; DROST und HOLM 1968), und nach Verabreichung von Corticotropinen beginnt sie vorzeitig (LIGGINS 1968; FYLLING 1971; van RENDSBURG 1966; HALLIDAY und BUTLE 1968).

In den letzten 10 Graviditätstagen nimmt die fetale NNR beträchtlich an Größe zu (THURLEY 1972). 4 - 5 Tage ante partum beginnen die Plasma-Cortisonwerte im Fetus anzu- steigen (BASSET und THORBURN 1969; COMLINE und Mitarb. 1970), besonders stark in den letzten beiden Tagen ante partum (COMLINE und Mitarb. 1973).

Corticosteroide wurden auch verschiedentlich zur Geburtsaus- lösung beim Rind verwendet (KARG und Mitarb. 1971; JÖCHLE und Mitarb. 1970; ADAMS 1969). Der Mechanismus der Geburts- auslösung über die fetale NN ist nicht genau bekannt. Mit der Zunahme der Corticosteroidwerte im Blut steigt auch der Prostaglandingehalt in der Plazenta an (LIGGINS 1972). Da Prostaglandine beim Schaf einen luteolytischen Effekt haben (BARRETT und Mitarb. 1971; McCracken 1972; CALDWELL und Mitarb. 1972), fällt der Progesterongehalt des Blutes im Muttertier ab (FYLLING 1971) und die Wehentätigkeit be- ginnt. Dabei spielen auch die Oestrogene, die ebenfalls vor der Geburt vermehrt im Blut vorhanden sind, eine Rolle.

III. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

A. Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 80 Schafembryonen, -feten oder neugeborenen Lämmern, vorwiegend der Merino-Landschaf-rasse, durchgeführt. Das Material wurde von Schlachtschafen gewonnen +), das Alter der Embryonen und Feten nach Entwicklungsstadium bzw. Scheitel-Steiß-Länge (SSL) mit den in der Literatur bekannten Vergleichswerten bestimmt (WINTERS und Mitarb. 1953; BENESCH 1952; EVANS und SACK 1973). Eine Übersicht über das untersuchte Material ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Embryonen und Feten bis 50 mm SSL wurden ganz in Bouinscher Lösung fixiert, größeren Feten oder neugeborenen Lämmern wurden die Nebennieren entnommen, durch Quer- oder Längsschnitt zerteilt und 24 Stunden in Bouinscher Lösung, bzw. 12 Stunden in Helly mit anschließender Behandlung in 3,5 %igem Kaliumbichromat fixiert. Nach Entwässerung und Einbettung in Paraplast wurden die Proben in Schnitte von 6, 8 und 12 µm zerlegt. Von einigen Proben wurden Schnittserien angefertigt. Die Färbung erfolgte mit Hämalaun-Eosin oder Azan. Ein Teil der Gewebeproben wurde eingefroren und im Kryostat in 15 µm dicke Schnitte zerlegt. Diese wurden mit Sudanschwarz (BURDON 1947) und Hämalaun gefärbt.

Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden Gewebeproben in 6 %igem gepuffertem Glutardialdehyd fixiert, mit 1 % Osmiumtetroxyd nachfixiert und nach Dehydrierung in üblicher Weise in Araldit eingebettet.

+) Dem Städtischen Schlachthof München danke ich für die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials.

Für die Herstellung von Semidünnschnitten wurde ein Leitz-Ultramikrotom nach Fernández-Morán benutzt, die 1 μ m dicken Schnitte wurden anschließend mit 1 %iger wässriger Methylblaulösung und 1 %iger wässriger Safraninlösung oder mit Toluidinblau gefärbt. Ultradünnschnitte wurden auf einem LKB-Ultramikrotom angefertigt, mit 2 % Uranylazetat und Bleizitrat (REYNOLDS 1963) nachkontrastiert und im Elmiskop 101 (Siemens) ausgewertet.

Das Gewicht der NN, das Verhältnis des NN-Gewichtes zum Körpergewicht und Nierengewicht wurde am 22 Schafembryonen, -feten oder neugeborenen Lämmern festgestellt (Tabelle 2).

Tabelle 1:
Untersuchungsmaterial

Anzahl der untersuch- ten Tiere	SSL in mm	Alter in Tagen ca.	Anzahl der untersuch- ten Tiere	SSL in mm	Alter in Tagen ca.
4	5	17-19	3	100	58-59
1	6	18	3	105	60-62
1	8	17-18	1	110	60
1	11	23	1	119	62
1	12	24	5	120	62-65
1	13	25	1	122	64
1	14	26	1	130	65
1	15	27	2	135	66
1	17	28	1	140	68
1	19	31	1	150	70
1	21	31-32	3	155	72-73
1	24	35	1	170	75
2	25	34-35	2	175	75-76
1	27	35	3	200	82-83
1	30	36	1	205	83
1	35	38	1	220	88
1	38	39	2	280	98
2	40	40-41	1	310	105
1	48	43	3	380	120-123
1	50	44	2	410	135
2	55	45-46	1	450	138
1	68	48	1	460	v.d.Geburt
1	75	50	2	470	140-142
2	80	52	1	480	neugeboren
2	90	55	1	500	neugeboren
1	93	56	1	530	v.d.Geburt
			1	600	v.d.Geburt

B. Ergebnisse

1. Einzelbefunde

Embryonen zwischen 5 - 8 mm SSL (etwa 17 - 19 Tage)

Am Ort der späteren Entstehung der NN ist das Coelothel der Pleuroperitonealhöhle höher und stärker azidophil als in der Umgebung und an der Mesenterialwurzel. Die Kerne der Coelothelzellen sind im genannten Bezirk dunkler als die der übrigen Epithelzellen, etwa 7,5 μ m groß und beinhalten viele dunkle Granula. Die Anlage der NNR ist noch nicht zu erkennen, die Anlage des Sympathicus ist noch undeutlich. Die Spinalganglien sind angelegt.

Embryonen von 11 - 12 mm SSL (etwa 23 - 24 Tage)

Das Coelothel ist bei beiden Embryonen an der ventro-medialen Seite des Mesonephros, bzw. an der dorso-lateralen Wand der Mesenterialwurzel höher. Die Anlage des Sympathicus erscheint dorso-lateral der Aorta. Der Grenzstrang zeigt noch keine Segmentierung.

Embryo von 13 mm SSL (etwa 25 Tage)

Beiderseits ist medial der Urnierenglomerula, ventro-lateral der Aorta und lateral des Darmgekröses nun deutlich die Anlage der NNR zu erkennen (Abb. 1). Das Coelothel wuchert kranial der Anlage in kaudaler Richtung in das darunterliegende Mesenchympolster ein (Abb. 2). Die Anlage besteht beiderseits aus einer Gruppe rundlicher Zellen, einige Zellen stehen kranial von der Anlage noch mit dem Coelomepithel in Verbindung. Die Zellgrenzen sind undeutlich.

Tabelle 2:

Verhältnis von Nebennierengewicht zu Körpergewicht und Nierengewicht bei 22 Schafembryonen bzw. -feten

SSL in cm	Alter in Tagen	Körperge- wicht in g	Durchschnittswerte des Gewichts beider Nieren in g	Durchschnittswerte des Gewichts beider Nebennieren in g	Nebennierenge- wicht in % des Körpergewichts	Gewichtsver- hältnis Neben- niere : Niere
9	55	28.2	0.138	0.051	0.014	1:2.7
9	55	25	0.116	0.010	0.003	1:11.6
9.3	56	29	0.17	0.037	0.011	1:4.6
10	58	31	0.117	0.11	0.003	1:10.6
10.5	60	47	0.177	0.012	0.006	1:14.9
11	60	63.9	0.281	0.019	0.012	1:14.8
12	62	55.4	0.256	0.060	0.033	1:4.3
12	62	77	0.496	0.023	0.018	1:21.6
12.2	64	77	0.337	0.012	0.009	1:28.1
13	65	76	0.309	0.043	0.033	1:7.2
13.5	66	82	0.366	0.067	0.055	1:33.3
13.5	66	80	0.399	0.045	0.010	1:38.5
14	68	91	0.482	0.012	0.041	1:10.7
15.5	72	148	0.695	0.031	0.046	1:22.4
15.5	73	121	0.564	0.025	0.030	1:22.6
17	75	185	0.848	0.022	0.041	1:38.5
17.5	75	189.8	1.07	0.076	0.144	1:14.1
17.5	76	192.4	1.025	0.026	0.050	1:39.4
20.5	82	285.2	1.516	0.070	0.200	1:21.7
22	88	371	1.636	0.054	0.092	1:30.3
28	98	782	3.51	0.121	0.719	1:38.2
45	v.d.Geb. neugeb.	2.500	9.009	0.301	3.025	1:74.5

Die Zellkerne erscheinen im Schnittbild rundlich, zuweilen auch oval und sind etwa 7 μm groß. Sie beinhalten ein oder zwei Nukleoli und fein verteiltes Chromatin. Kernteilungsfiguren sind in der ganzen Anlage und in der Peripherie vorhanden. In die Zellgruppe der Anlage werden auch Mesenchymzellen einbezogen, die bei der Entwicklung der NNR mitwirken. In diesem frühen Stadium sind die epithelialen und die mesenchymalen Zellen derart vermischt, daß es nicht immer leicht fällt, sie voneinander zu unterscheiden. Außerdem befinden sich hier eine Reihe von Zellen, die vom Coelom und von den Gonadenanlagen stammen. Z. T. sind Riesenzellen mit einem 15 μm großen Kern sichtbar.

Die linke NNR-Anlage ist von Anfang an größer und liegt weiter ventral als die rechte. Die Zellen der Rindenanlage sind nahezu gleichmäßig über den Organbezirk verteilt, der in der Querschnittsserie als ein retroperitoneal gelegenes, rundlich bis ovoides dorso-ventral verlaufendes Gebilde erscheint, rechts etwa 60 μm , links etwa 105 μm groß. Feine Kapillaren sind bereits als Spalten zwischen den einzelnen Zellen erkennbar (Abb. 2), vor allem im Zentrum der Anlage, wo sich die Zellen schon in diesem Stadium um eine endotheliale Aussprossung der Vena cardinalis posterior gruppieren.

Die rechte NN ist gegenüber der linken etwas nach kranial verlagert. Die Rinden-Anlage reicht nicht soweit nach kranial und kaudal wie die Urniere. Dorsal wird die NN-Anlage durch das ventral der Wirbelsäule befindliche embryonale Bindegewebe abgegrenzt. Außerdem liegen hier Sympathochromaffinoblasten (SCB) und Nervenfasern des Sympathicus. Der jetzt segmentierte Grenzstrang ist seitlich der Wirbelsäule zu erkennen. Eine Kapsel ist nicht nachweisbar.

Embryo von 14 mm SSL (etwa 26 Tage)

Die Lage der NNR entspricht dem 13 mm SSL-Stadium. Im Querschnitt erscheint die NNR rundlich bis oval. Die Längsachse des Ovals weist von dorso-lateral nach ventro-medial. Der Querdurchmesser der Anlage beträgt in diesem Stadium rechts 175 x 102 μm , der links 120 x 95 μm . Der größte Längsdurchmesser beträgt 1295 μm rechts und 1152 μm bei der linken NN (in Körperlängsrichtung).

Kaudal der NN-Anlage tritt die Gonadenanlage auf. Sie ist durch eine spaltartige Einziehung des Coelothels abgesetzt. Die Zellen der NN-Anlage unterscheiden sich bei Azanfärbung deutlich von den umgebenden Mesenchymzellen durch ihr größeres Volumen und eine charakteristische Anordnung, sowie ihre stärkere Azidophilie. Die Kerne gleichen denen der früheren Stadien. Im kranialen Teil ist die linke Nebennierenfalte vom dorsalen Gekröse und der Plica mesonephridica durch tiefe Rinnen deutlich abgesetzt.

An der medialen Seite der Anlage finden sich feine Nervenfasern des Sympathicus. Sie sind am kaudalen Pol der Anlage besonders deutlich. Dorsal der NNR treten einzelne Gruppen von SCB in der Nähe der Nervenfasern auf. Sie sind an ihren kleinen, chromatinreichen Kernen und ihrer Zytoplasma-armut zu erkennen. Eine Bindegewebskapsel war nicht nachweisbar.

Embryo von 15 mm SSL (etwa 27 Tage)

Die Rindenanlage ist größer. Die Lage der NNR entspricht den vorausgegangenen Stadien. Die rechte NN liegt unmittelbar dorsal der Leberanlage. Im Querschnitt erscheint die Anlage der rechten NN rund, die der linken NN längsoval, wobei die Längsachse überwiegend von dorso-lateral nach ventro-medial ausgerichtet ist. Der größte Querdurchmesser

der rechten NN beträgt $110 \times 100 \mu\text{m}$, der der linken $150 \times 100 \mu\text{m}$. Die Länge der rechten NN beträgt (in Körperlängsrichtung) $1550 \mu\text{m}$, die der linken $1575 \mu\text{m}$.

Die NN-Anlage hebt sich deutlich von ihrer Umgebung durch ihre dicht aneinanderliegenden Zellen sowie ihre Azidophilie ab (Abb. 3). Eine Gliederung ist nicht erkennbar, die Zellen erscheinen einheitlich. Die Kerne zeichnen sich durch besonders dichte Strukturen aus. An einzelnen Zellen lassen sich im Zytoplasma dunkler gefärbte Teilchen in Form von Schollen und Brocken nachweisen. Die Zellgrenzen sind undeutlich. Die Zellen der NN-Anlage gruppieren sich um die deutlich entwickelte Vena centralis (Abb. 4). Der größte Querdurchmesser der rechten Vena centralis beträgt $25 \mu\text{m}$, der der linken $70 \mu\text{m}$. Deutliche Kapillarlumina sind nur im Inneren der Rindenanlage sichtbar, zur Peripherie hin werden sie schmal und sind nur schwer zu erkennen. Die Kapillaren münden von allen Seiten in die Vena centralis.

Hauptsächlich in den kaudalen Abschnitten wandern aus dem Sympathicus stammende Zellen von dorsal auf die NN-Anlage zu, während kranial die Zahl der sympathischen Zellen geringer ist. Das Eindringen der medial von der NN verlaufenden Nervenfasern in die Rinde ist in diesem Stadium auffallend (Abb. 5). Die SCB, von denen Nervenfasern in das Innere der Rinde ziehen, erkennt man an der medialen und dorsalen Seite der NN-Anlage. Damit unterscheidet sich dieses Stadium von den früher beschriebenen durch das Eindringen von Nervenfasern in die Rindenanlage.

Embryo von 17 mm SSL (etwa 28 Tage)

Die NNR erscheint als deutlich umgrenztes ovales Gebilde, das in kranio-kaudaler Richtung $2100 \mu\text{m}$ (linke NN) bzw. $1890 \mu\text{m}$ (rechte NN) lang ist. Die Zellen der Rindenanlage beginnen sich nun spezifisch anzuordnen. Das Epithel bildet einzelne

Stränge, in deren Zwischenräumen Kapillaren auftreten (Abb. 5 Pfeile). Die rechte NN ist der Vena cava caudalis eng angelagert, in die die rechte Vena centralis mündet, während die linke Vena centralis vermutlich in die linke Vena renalis mündet.

Die SCB liegen außerhalb der Rindenanlage. Eine Differenzierung in Chromaffinzellen und Ganglienzellen ist nicht zu erkennen. Eine Kapsel ist nicht angelegt.

Embryo von 19 mm SSL (etwa 31 Tage)

Die rechte NN-Anlage erscheint im Querschnitt rundlich, die linke oval, ihre Länge beträgt in kranio-kaudaler Richtung 2130 μm . Der größte Querdurchmesser der rechten NN-Anlage beträgt 150 μm , der der linken 300 x 100 μm . Die Position der Zellgruppen der NNR wechselt in Abhängigkeit von Körpersegment. Kranial und in der Mitte steht die Anlage in Kontakt mit dem Gewebe der medialen Wand des Mesonephros, ihr kaudaler Anteil liegt in der Gekrösewurzel. Die A. mesenterica cranialis liegt ventro-medial vom kaudalen Anteil der NN-Anlage. Diese wird lateral zusätzlich von den Gonaden flankiert. Kaudal sind Magen, Leber und Pankreas angelegt. Beim Embryo von 19 mm SSL sind links die Gonade, das Mesonephros und die NN größer als rechts. Die Längsachse der NN-Anlage ist von kranio-dorsal nach kaudo-ventral orientiert.

Die Zellen der Rindenanlage sind azidophil. In diesem Stadium zeigen die Zellen der NN-Anlage deutlich ihre Verbindung mit dem Coelothel (Abb. 7). Die Zellkerne der Rindenanlage sind oval und etwa 8 μm groß. Mitosen sind in der ganzen Anlage sichtbar. Die Kerne haben dichtes Chromatin und ein oder zwei Nukleoli. Die Anlage ist besonders im Zentrum reich an Sinuskapillaren. In der Peripherie der NN-Anlage sind sie sehr dünn und kaum sichtbar. Im Zentrum münden sie von allen Seiten in die gut ausgebildete Vena centralis.

Durch die Weitung der Kapillaren werden nun die Zellstränge deutlicher sichtbar. Eine Gliederung der Rinde ist nicht zu erkennen. Die SCB wandern in Gruppen auf die NN-Anlage zu (Abb. 6), einige legen sich ihr eng an. Die Zellen sind deutlich von den Rindenzellen durch ihre dunklen Kerne und ihre nestartige Anordnung zu unterscheiden. Sie liegen in Gruppen auf den Nervenfasern des Sympathicus. Eine Kapselanlage ist nicht sichtbar.

Embryo von 21 mm SSL (31 - 32 Tage)

Das Querschnittsbild der NN-Anlage ist oval. Die Längsachse reicht von dorso-medial nach ventro-lateral. Der größte Durchmesser der linken NN beträgt 450 x 150 µm, der der rechten NN 400 x 210 µm. Der Längsdurchmesser der rechten NN beträgt 1620 µm, und 1890 µm bei der linken NN. Die Mesenchymzellen umlagern die NN-Anlage. Die Lagebeziehung zu den umgebenden Organen sind die gleichen wie in den vorigen Stadien.

Die Rindenzellen weisen Zellgrenzen nur undeutlich aus. Die Kerne haben 1 - 2 Nukleoli und reichlich Granula. Sie erscheinen in der Mitte der Anlage größer als in der Peripherie. Das Zytoplasma ist stark azidophil und wabig. Zwischen den Gonaden und der NN-Anlage liegen zwischen dem embryonalen Bindegewebe azidophile Zellen in strangartiger Anordnung, die ähnlich aussehen wie die Zellen der NNR-Anlage. Die SCB sind zahlreicher als in den vorhergehenden Stadien. Die Zellen liegen wie vordem der medialen und dorsalen Seite der NN-Anlage an. Sie gruppieren sich entlang der Nervenfasern, die in ventraler Richtung in die NN-Anlage hineinziehen. Die übrigen Zellen wandern im Mesenterium in Richtung auf die Eingeweide. Die SCB haben dunkle, runde Kerne von etwa 3,5 - 5 µm Durchmesser. Der schmale Zytoplasmasaum ist azidophil. Eine Kapsel ist nicht sichtbar.

Embryo von 24 mm SSL (etwa 35 Tage)

Die NNR-Anlage ist kaudal etwas breiter als im vorausgegangenen Stadium und im Längsschnitt 960 x 540 μm groß. Sie reicht vom 13. Brustwirbel bis zum 2. Lendenwirbel, wobei sie kranial von der Urniere, ventral von der Leber, kaudal vom kranialen Nierenpol und dorsal durch das unter der Wirbelsäule gelegene embryonale Bindegewebe begrenzt wird.

Die SCB sind z. T. dorsal und ventral in die NN-Anlage eingelagert. Das Lumen der Vena centralis erscheint breit. Die Vene verzweigt sich kranial in drei Ausläufer. Eine Kapsel ist nicht entwickelt.

Embryo von 25 mm SSL (etwa 34 - 35 Tage)

Die Querdurchmesser der NN-Anlage betragen 900 x 180 μm (linke NN), bzw. 900 x 240 μm (rechte NN). Die Längsdurchmesser betragen 1560 μm rechts und 1440 μm links. Die Anlage unterscheidet sich deutlich aufgrund ihrer stärkeren Azidophilie von den sie umgebenden Mesenchymzellen. Zellgrenzen sind schwer zu erkennen. Im Zytoplasma der NNR-Zellen lassen sich jetzt dunkler gefärbte Granula nachweisen. Die Kerne sind rundlich bis oval, etwa 7 - 8 μm groß und haben ein oder zwei Nukleoli neben viel Heterochromatin. Auch Zellen mit größerem Kern (etwa 10 μm) sind sichtbar. Deutliche Kapillarlumina sind in der ganzen Anlage zu finden. Die Kapillaren münden von allen Seiten in die Vena centralis. Die Lagebeziehung zu den umgebenden Organen ist die gleiche wie in den vorausgegangenen Stadien.

Auch bei diesem Embryo liegen die sympathischen Elemente dorso-medial an der NN-Anlage und dringen in sie ein (Abb. 8 und 9). Der kaudale Teil der NN ist reicher an Sympatho-Chromaffinoblasten als der kraniale. Die Zellen gruppieren sich um Nervenfasern. Sie sind an ihren dunklen runden Kernen, ihrer Größe von 3 - 5 μm und ihrem schmalen Zytoplasmasaum zu erkennen (Abb. 9). Eine Kapsel ist nicht sichtbar.

Embryo von 25 mm SSL (etwa 34 Tage)

Lage, Form und Entwicklungsstadium entsprechen dem vorher beschriebenen Embryo. Die Querdurchmesser betragen rechts 350 x 315 μm , links 340 x 280 μm . Beide NN sind 1680 μm lang.

Embryo von 27 mm SSL (etwa 35 Tage)

Man unterscheidet an der rechten NN einen konkaven medianen Rand und einen konvexen lateralen Rand. Die Längsachse reicht von dorso-medial nach ventro-lateral. Die größten Durchmesser betragen 1020 x 360 μm bei der rechten und 1200 x 300 μm bei der linken NN. Die rechte und linke NN sind im Schnitt mit 870 μm gleich lang. Die Lagebeziehung entspricht in etwa den früheren Stadien. Die rechte NN steht lateral in Kontakt mit der Kapsel der Urniere. Das kaudale Ende der rechten und linken NN legt sich dem kranialen Pol der Nachniere an.

Dorsalwärts liegen Nervenfasern und Ganglienzellen.

Die Rindenzellen zeigen Azidophilie und die Zellgrenzen sind nicht deutlich. Dadurch ist eine Messung der Zellgröße nicht möglich. Die Kerne sind oval bis rund mit etwa 7,5 μm Durchmesser. Das Zytoplasma ist wabig. Die Anlage ist reich an Sinusoiden. Weitlumige Kapillaren münden in die die Längsachse durchziehende Vena centralis.

Ventro-lateral der Aorta liegen Zellgruppen von Sympathicus-Abkömmlingen, die bis in die NN-Anlage reichen. Der kaudale Teil der NN ist reicher an sympathischen Elementen als kraniale Teile. Einige dieser Zellen wandern tief in die NN-Anlage ein. Die Zellen sind kleiner als die Rindenzellen. Sie haben dunkle runde Kerne von etwa 5 μm Durchmesser und wenig Zytoplasma. Einige SCB-Zellen wandern unter der Aorta durch von der rechten zur linken Seite und dringen in die NN-Anlage der dagegenliegenden Seite ein oder wandern lateral oder medial an der NN-Anlage vorbei nach ventral. Eine Kapsel ist nicht nachweisbar.

Embryo von 30 mm SSL (etwa 36 Tage)

Die NN-Anlage erscheint auf dem Querschnitt oval, wobei die größten Durchmesser 360 x 1200 μm (rechts) und 1188 x 360 μm (links) betragen. Die rechte NN-Anlage ist 2080 μm , die linke 2240 μm lang (in Körperlängsrichtung). Die rechte NN liegt gegenüber der linken etwas weiter kranial. Lateral liegt ihr kranialer Anteil in dichter Nachbarschaft zur Urniere, ihr kaudaler Teil zum Metanephros und den Gonaden (Abb. 10), ihr ventraler zu Leber, Pankreas und Vena cava caudalis. Medio-dorsal befinden sich SCB und Nervenfasern des Sympathicus.

Die Rindenzellen sind stark azidophil. In den Außenbereichen der NNR-Anlage zeigen sich zahlreiche Mitosen. Nester markbildender Zellen sind vorhanden. Die SCB sind deutlich an ihren runden dunklen Kernen und ihrer Zytoplasmaarmut erkennbar. Kaudal ist die NN-Anlage reich an Nervenfasern und SCB.

Als Besonderheit wurde beobachtet, daß Nervenfasern des Sympathicus die Rinden-Anlage durchziehen und nach ventral zum Dorsalgekröse verlaufen. Die Nervenfasern sind von sympathischen Ganglienzellen umgeben. Einige dieser sympathischen Ganglienzellen wandern mit den Nervenfasern durch die NNR-Anlage und bilden das sympathische Paraganglion der NN. Die rechten und linken sympathischen Nervenfasern kreuzen sich unter der Aorta und ziehen von der rechten zur linken NN-Anlage und umgekehrt.

Eine Kapsel ist medial und lateral sichtbar. Sie besteht aus Fibroblasten und Bindegewebsfasern.

Fetus von 35 mm SSL (etwa 38 Tage)

Rechte und linke NN sind deutlich gegen die Umgebung durch eine bindegewebige Kapsel abgegrenzt. Beide NN erscheinen oval, wobei die größten Durchmesser 1540 μm (rechte NN) bzw.

1750 x 525 μm (linke NN) betragen. Die Längsachse verläuft von dorso-lateral nach ventro-medial. In Körperlängsrichtung mißt die rechte NN 1540 μm , die linke 1400 μm . Die gesamte NN-Anlage läßt keine Gliederung in Rinden- und Marksubstanz erkennen. Sie besteht aus Rindenzellen und Inseln von SCB. Die Rindenzellen haben ovale, heterochromatinarme Kerne von etwa 7,5 - 10 μm Durchmesser. Die Kerne erscheinen granuliert. Das Zytoplasma ist azidophil, wabig und die Zellgrenzen sind undeutlich.

Die ganze Anlage ist sehr reich an Kapillaren. Die Kapillaren sind breiter und größer als in den früheren Stadien. Sie dehnen sich von der Kapsel bis zur Vena centralis aus. Die Lagebeziehungen zu den umgebenden Organen sind im Vergleich zu den vorausgegangenen Stadien etwas verändert. Die gesamte Anlage erscheint nach kaudal verlagert.

Die SCB dringen weiter von dorsal und medial in die Anlage ein. Einzelne dieser Zellen wandern, vermutlich über dorso-lateral, auch von der ventro-lateralen Seite ein. Die Zellen ordnen sich in Markballen oder Nestern um die Nervenfasern des Sympathicus an. Wie in vorigen Stadien verlassen die Nervenfasern des Sympathicus die Rinden-Anlage, um nach ventral zur Mesenterialwurzel zu ziehen. Die Zellen sind rundlich. Die Kerne sind rund, dunkel und haben einen Durchmesser von etwa 5 μm . Das Zytoplasma ist azidophil. Gruppen von SCB sind um die Vena centralis gruppiert. Kaudal ist die Anlage sehr reich an diesen Zellen, die sich dorsal in der NN-Anlage ansammeln. Die Rindenzellen nehmen die ventralen Abschnitte ein. Kaudal der NN-Anlage findet man viele Ganglienzellen mit Nervenfasern, die damit auch medial der Nachniere liegen. Die rechten Nervenfasern des Sympathicus vernetzen sich ventral der Aorta in der Medianen. Die bindegewebige Kapsel umgibt in diesem Stadium die NN vollständig. Sie besteht aus spindelförmigen Fibroblasten. An vielen Stellen der Kapsel treten SCB und Nervenfasern des Sympathicus durch.

Fetus von 38 mm SSL (etwa 39 Tage)

Beide NN sind bohnenförmig, sie liegen am kranialen Pol der Nachniere. Die rechte NN liegt weiter kranial als die linke NN. Die Längsachse verläuft von kranio-lateral nach medio-kaudal, schräg zur Längsachse des Körpers. Beide NN sind ungefähr 3 mm lang und 1 mm breit. Ventral berühren beide NN die Gonaden.

Fetus von 40 mm SSL (etwa 40 Tage)

Beide NN sind oval. Die Längsachse ist von dorso-lateral nach ventro-medial orientiert. Im kaudalen Teil haben beide NN-Anlagen eine laterale Impression, die durch die Nachniere hervorgerufen wird. Der größte Durchmesser der rechten NN beträgt $954 \times 1470 \mu\text{m}$, der der linken $420 \times 1995 \mu\text{m}$. In Körperlängsrichtung besitzt die rechte NN eine Länge von $1020 \mu\text{m}$, die linke eine Länge von $1080 \mu\text{m}$. Die rechte NN steht ventral mit Leber und Gonaden, sowie medial mit SCB und der Aorta in Verbindung.

Beide NN berühren mit ihrem oberen Rand das Zwerchfell. Die NN-Anlagen sind durch eine Kapsel deutlich begrenzt. Sie ist jetzt etwa $30 \mu\text{m}$ dick. Medio-ventral wird die Kapsel von den SCB und Nervenfasern durchbohrt. Die Rindenzellen sind azidophil, ihre Kerne oval bis rund, etwa $10 \mu\text{m}$ im Durchmesser. Sie haben Granula und 1 - 2 Nukleoli. Das Zytoplasma ist schaumig, die Zellmembran schlecht zu erkennen. Die NN-Rindenzellen sind unterschiedlich angeordnet. Im inneren Teil sind die Zellen in Strängen längs der Kapillaren angeordnet. Diese Zone ist reich an Sinus, besonders in der Nähe des Zentrums. Die Vena centralis der rechten NN mündet direkt in die Vena cava caudalis. Die SCB gruppieren sich unter der Kapsel zu Markballen. Sie befinden sich zwischen den Zellsträngen. Die Zellen haben dunkle, runde, kugelförmige Kerne von etwa $5 \mu\text{m}$ Durchmesser. Das gering

vorhandene Zytoplasma ist azidophil. Markelemente dringen noch immer durch die Kapsel ein. Eine Ansammlung von Sympathochromaffinoblasten befindet sich am medialen Rand der NN-Anlage.

Fetus von 40 mm SSL (etwa 41 Tage)

Lage und Form der NN entsprechen dem vorher beschriebenen Fetus. Die rechte NN ist bananenförmig, sie zeigt eine kaudale Inzisur. Der größte Durchmesser rechts beträgt $700 \times 1750 \mu\text{m}$, links $2100 \times 525 \mu\text{m}$. Die rechte NN ist $660 \mu\text{m}$, die linke $1080 \mu\text{m}$ lang. Die Kapsel ist $25 - 30 \mu\text{m}$ dick.

Fetus von 48 mm SSL (etwa 43 Tage)

Die NN-Anlage liegt weiter ventral als in früheren Stadien. Sie ist reich an Kapillaren und Sinusoiden, das Lumen der Vena centralis ist weit. Die Rindenzellen haben ovoide Kerne von etwa $10 \mu\text{m}$ Durchmesser. Die Kerne sind granuliert, mit 1 - 2 Nukleoli. Die Zellgrenzen sind undeutlich. Das Zytoplasma ist wabig. In der Innenzone sind die Zellen in unregelmäßigen Säulen angeordnet. Die Zellen von $12 \mu\text{m}$ Durchmesser zeigen hier klare Grenzen, zwischen denen blutreiche Sinus liegen. Die SCB dringen von der medialen Seite ein. Die Zellen befinden sich tief in der NN-Anlage und um die Vena centralis (Abb. 11).

Die $6 \mu\text{m}$ großen Kerne sind rund und dunkel. Zytoplasma ist wie vordem nur sehr wenig vorhanden. Die Zellen gruppieren sich zu großen Markballen. Sie sind sehr deutlich von den Rindenzellen zu unterscheiden. Einige Zellen haben ovoide, helle Kerne (Abb. 12).

Die Kapsel ist $30 - 33 \mu\text{m}$ dick. Sie besteht aus Bindegewebszellen und -fasern. Sie ist nicht geschlossen. Medial dringen reichlich Markelemente und Nervenfasern des Sympathicus ein. Unter der Kapsel befinden sich Hohlräume und Sympathicuszellen.

Fetus von 50 mm SSL (etwa 44 Tage)

Der Querschnitt beider NN ist oval. Der größte Durchmesser der rechten NN beträgt $1925 \times 875 \mu\text{m}$, der linken $2170 \times 700 \mu\text{m}$. In Körperlängsrichtung mißt die rechte NN $990 \mu\text{m}$, die linke $1020 \mu\text{m}$. Die Rindenzellen sind ähnlich angeordnet wie in dem Fetus von 48 mm SSL und weisen die gleiche Struktur auf. Die Kerne haben einen Durchmesser zwischen $7 - 10 \mu\text{m}$. Die sympathischen und chromaffinen Zellen sind in Zentrum der Anlage angeordnet. Die Kapsel ist $50 \mu\text{m}$ dick. Kranialer und kaudaler Pol zeigen eine starke Dickenzunahme.

Fetus von 55 mm bis 80 mm SSL (45 - 52 Tage)

Die Querschnittsbilder beider NN sind rund bis oval. Die NN sind durchschnittlich 3 mm lang, 2 mm breit und 1 mm dick. Die Dicke der Kapsel beträgt zwischen $40 - 50 \mu\text{m}$. Sie ist reich an Gefäßen. Die rechte NN liegt etwas weiter kranial als die linke. Zwischen Aorta und NN findet man viele SCB mit dunklen Kernen und wenig Zytoplasma (Abb. 13).

Die Rindenzellen zeigen das gleiche Bild wie in früheren Stadien. Die Sinusoide und Kapillaren sind weit. Unmittelbar unter der Kapsel treten vereinzelt Hohlräume auf. Die SCB gruppieren sich zu Zellballen. Ihre Struktur zeigt gegenüber den früheren Stadien keine Veränderung. Zwischen Rinde und Mark besteht bis jetzt keine deutliche Grenze. Von medial dringen durch die Kapsel Nervenfasern und Sympathochromaffinzellen ein (Abb. 13). Bei einem Fetus von 55 mm SSL (Helly) zeigen sich zum ersten Mal im Zentrum des Organs einige der Markzellen positiv auf Chromsalze, während die Sympathicus-abkömmlinge außerhalb der NN-Anlage negativ reagieren.

Fetus von 105 mm bis 120 mm SSL (60 - 62 Tage)

Die NN sind durchschnittlich 5 mm lang, 3 mm breit und 2 mm dick. Die Stärke der Kapsel beträgt $40 - 50 \mu\text{m}$. Sie wird an einigen Stellen von Nervenfasern und SCB durchbrochen.

Von der Kapsel strahlen Bindegewebssepten in das Innere des Organs ein und lassen arkadenförmige Zwischenräume entstehen. Bei 120 μm SSL reichen die Bindegewebssepten der Kapsel etwa 100 μm in die NN hinein. Dazwischen befinden sich die rundlichen Zellen der sich nun ausbildenden Zona multiformis, in der zahlreiche Teilungsfiguren zu finden sind. Diese Zellen liegen in Ballen, deren Durchmesser 50 - 75 μm beträgt. Sie sind von Bindegewebe und Kapillaren umgeben (Abb. 15). Das Zytoplasma dieser Zona multiformis-Zellen erscheint nach HE und Azanfärbung heller als das der weiter zentral liegenden Zellen. Im Semidünnschnitt, nach Methylblau-Safraninfärbung erscheint es dunkler. Die Kerne der Zona multiformis-Zellen haben einen Durchmesser von 8 μm . Sie besitzen 1 - 2 Nukleoli. Im Semidünnschnitt zeigen diese Zellen kleine bräunliche Vesikel. Im elektronenoptischen Bild erweisen sich die lichtmikroskopisch beobachteten Vesikel als 1,0 - 1,8 μm große membranbegrenzte Einschlüsse, die einen mehr oder weniger elektronenmikroskopisch dichten Inhalt aufweisen. Sie stehen häufig in Kontakt mit Mitochondrien vom Crista-Typ und langgestreckten Schläuchen des granulären endoplasmatischen Retikulums. Solche Einschlüsse sind als Lysosomen, hier als Lipoidtröpfchen anzusehen. Die rundlichen Mitochondrien sind etwa 0,3 - 0,5 μm dick und 0,9 μm lang. Den langgestreckten Tubuli des rauhen endoplasmatischen Retikulums liegen nur wenige Ribosomen an. Andere befinden sich als Polyribosomen frei im Zytoplasma. Glattes endoplasmatisches Retikulum ist nur spärlich vorhanden. Manchmal sind mehrere Golgi-Felder mit 4-5 Platten ausgebildet (Abb. 16). Die Zellgrenzen verlaufen glatt nebeneinander, wobei desmosomale Verbindungen bestehen. Zwischen ihnen treten rundliche, örtlich begrenzte Interzellularspalten auf, die einen elektronenmikroskopisch sehr hellen Inhalt aufweisen (Abb. 17). Die Zellen der Zona multiformis sind von der umgebenden Kapsel und von den Kapillaren durch eine Basalmembran getrennt.

In dem sich zum Zentrum hin angrenzenden Teil des Organs sind Rindenzellen und SCB noch miteinander vermischt. Die Rindenzellen der späteren Zona fasciculata sind vereinzelt zu Säulen geordnet, wobei ihre Zellgrenzen deutlich in Erscheinung treten. Die Zellen sind polygonal und etwa 15 μm im Durchmesser. In ihrem azidophilen Zytoplasma treten keine Lipoidtröpfchen auf.

Die Markzellen gruppieren sich in der Nähe der Vena centralis. Die Zellen gleichen denen der früheren Stadien. Einige dieser Zellen differenzieren sich zu Chromaffinozyten. Ihr Kern nimmt an Größe zu, wird ovoid und erscheint heller als bei früheren Stadien. Letzteres trifft auch auf das Zytoplasma zu.

Fetus von 150 mm bis 155 mm SSL (70 - 72 Tage)

Die Dicke der Kapsel beträgt zwischen 30 und 40 μm . Eine Gliederung des Parenchyms in Rinde und Mark ist nicht deutlich. Die Zona multiformis ist durch knäuelartige Anordnung ihrer Zellen gekennzeichnet. Die rundlichen Zellballen haben einen Durchmesser von 75 - 125 μm . Das Zytoplasma der polygonalen Zellen ist azidophil und erscheint schaumig. Die Zellen des äußeren Anteiles der Zona multiformis zeigen viele Vakuolen (Lipoidtröpfchen). Die runden Kerne haben einen Durchmesser von 7 - 8 μm . Zwischen den Zellen der Zona multiformis und der Zona fasciculata befinden sich Zellgruppen von SCB. Die Grenze zwischen der Zona multiformis und der Zona fasciculata ist undeutlich. Die Zona fasciculata hat sich nicht verändert, die Zellen bilden Säulen, die aus 2 - 3 Zellreihen bestehen. Die Kapillaren verlaufen in der Zona fasciculata und zwischen den Markzellen senkrecht zur Vena centralis, die von SCB umgeben ist. In diesem Stadium verstärkt sich die Differenzierung der Markzellen in Chromaffinozyten. Diese heben sich durch ihre großen, blasigen, ovalen Kerne, einen deutlichen Nucleolus und breites vakuoliertes Zytoplasma ab.

Fetus von 200 mm SSL (etwa 82 Tage)

Die Dicke der Kapsel beträgt 50 μm . Sie besteht aus zwei verschiedenen Anteilen. Der äußere, kompaktere Anteil enthält langgestreckte Bindegewebszellen mit schmalen Kernen und reichlich Kollagenfasern, der innere, lockere Anteil weist weniger Fasern auf. Die Zellen sind hier rundlich bis spindelförmig. Die Zellen sind ähnlich denen im embryonalen Bindegewebe, welches das Organ vor der Kapselbildung umgeben hat. Zwischen beiden Schichten liegen zahlreiche Arteriolen, Nervenfasern, Sympathochromaffinoblasten und Ganglienzellen (Abb. 19). Die Grenze zwischen Rinde und Mark ist undeutlich. Die NNR ist nun in drei Zonen geteilt. Die Zona multiformis und die Zona fasciculata sind gut entwickelt, dagegen ist die Zona reticularis nur undeutlich ausgebildet. Die Zona fasciculata ist am dicksten. (Abb. 18)

NNR

Die Zellen der Zona multiformis sind heller als in den beiden anderen Rindenzonen und dem Mark. Sie liegen in Ballen, die von Kapillaren umgeben und durchzogen sind. Das Zytoplasma der Zona multiformis-Zellen ist azidophil und angefüllt mit Vesikeln unterschiedlicher Größe (Lipoidtropfen) von 2,5 - 5 μm . Sie erscheinen im Semidünnschnitt und nach Methyloblau-Safraninfärbung hell- bis dunkelbraun. Im Außenteil der Zona multiformis treten sie gehäuft auf, weiter innen nur vereinzelt (Abb. 19).

Die Zona fasciculata nimmt den breitesten Raum innerhalb der NNR ein. Der Übergang von der Zona fasciculata zur Zona reticularis ist undeutlich. Die Säulen der Zona fasciculata scheinen aus 2 - 3 zusammengelagerten Zellreihen zu bestehen. Sie treten markwärts durch die breiter werdenden Kapillaren deutlicher hervor. Ihre Zellen sind 12 - 15 μm groß und polygonal, ihre Zellgrenzen deutlich. Das Zytoplasma

ist azidophil und erscheint dunkler als das der Zona multiformis-Zellen. Einige Zellen haben dunkle Granula im Zytoplasma. Die Kerne sind rund bis oval, bei etwa 7 μ m Durchmesser.

Die Zona reticularis ist schwach ausgebildet. Die Zellen sind polygonal, zuweilen isoprismatisch und kleiner als die der Zona fasciculata. Die Sinusoide und Kapillaren sind weitlumiger. Dazwischen befinden sich viele Markballen. Die Grenze zwischen der Zona reticularis und der Marksubstanz ist manchmal deutlich, meist aber undeutlich verzahnt.

NNM

Das NNM erscheint im Paraplastschnitt heller als die Rinde. Die Markzellen sind um die Zentralvene versammelt. Immer sind relativ viele Zellnester von SCB vorhanden. Die meisten Zellen befinden sich in Umwandlung, wobei ihre Größe zunimmt. Die vordem kompakte Form der Zellen wird nun zur blasigen. Die SCB differenzieren sich in zwei verschiedene Zelltypen. Die eine Zellart erscheint hochprismatisch, ihre Kerne sind ovoid und liegen meistens exzentrisch in Richtung auf die Kapillaren. Im Zytoplasma sind zahlreiche Granula zu beobachten. Solche Zellen treten in diesem Stadium vermehrt in der Markperipherie auf. Die andere Zellart ist kleiner und polygonal. Ihr Zytoplasma erscheint granuliert. Der Zellkern ist rundlich-ovoid und liegt meist zentral. Gruppen von Markzellen werden von Blutsinus umgeben, die in größere, reichlich mit Blut gefüllte Marksinus einmünden. Bündel von Nervenfasern ziehen von der Kapsel her in das Markgewebe (Abb. 20).

Fetus von 280 mm bis 310 mm SSL (etwa 98 - 105 Tage)

Die Dicke der Kapsel entspricht dem vorausgegangenen Stadium. Eine Zweischichtigkeit wie an der NN vom Fetus mit 200 cm SSL ist jedoch nicht zu erkennen. Die Kapsel erscheint in ihrer ganzen Breite bindegewebig differenziert. Die NN ist nun endgültig in Rinde und Mark geteilt, die Rinde erscheint schmal, das Mark relativ breit. Inseln von Markballen sind noch in der Rinde zu finden. Die Gliederung der Rindenzone in drei Abschnitte ist deutlich, Zona multiformis und fasciculata sind klar ausgebildet, die Zona reticularis ist nur undeutlich abgesetzt.

NNR

Die Zellgrenzen der Zona multiformis sind deutlich. Das Zytoplasma ist schaumig, hell mit vielen Granula. Die Zellen sind azidophil. Die Kerne sind rundlich ovoid. Im elektronenmikroskopischen Bild sind zahlreiche Mitochondrien vom Crista-Typ zu beobachten. Die Lipoidtropfen haben einen Durchmesser von 1 - 3,9 μm . Das granuläre endoplasmatische Retikulum ordnet sich in konzentrischen Schichten um die Lipoidtropfen an. Im Zytoplasma sind viele freie Polyribosomen vorhanden.

Die größte Breite der Zona fasciculata beträgt 100 μm . Ihre Zellen sind polygonal, die Zellgrenzen deutlich. Das Zytoplasma ist azidophil, dunkler als in den Zellen der Zona multiformis. Diese Zellen heben sich deutlich gegen die SCB ab, die braune chromaffine Körnchen enthalten. Die 8 μm großen Kerne sind rund bis oval.

Die Zona reticularis gleicht der des vorher beschriebenen Entwicklungsstandes.

NNM

Die SCB-Gruppen befinden sich nun fast alle im Zentrum der NN. Die Grenze zwischen der NNR und dem NNM ist nun deutlich. Unter den differenzierten chromaffinen Zellen sind zwei verschiedene Typen zu erkennen. Nach Färbung mit Chromsalzen liegen Gruppen von hellbraun gefärbten Zellen zwischen den meist dunkler braun gefärbten, zahlreicheren Zellen. Bei Färbung mit Toluidinblau sind blaue Zellen vereinzelt zwischen den zahlreichen grünen zu finden.

Fetus von 380 mm SSL (etwa 120 Tage)

Die Dicke der Kapsel ist mit 50 μ m gleich geblieben. Zwischen den Septen der Kapsel bilden sich Nischen. Die Gliederung der NN in Rinde und Mark ist deutlich. Die Rinde ist schmaler als das Mark. Die NNR ist jetzt klar in die Zona multiformis, Zona fasciculata und die Zona reticularis differenziert, wobei die Zona reticularis verhältnismäßig schwach ausgebildet ist.

NNR

Die Zellen der Zona multiformis gruppieren sich in Ballen, die durch relativ breite Bindegewebssepten voneinander getrennt sind. Durch diese Gliederung setzt sich die Zona multiformis von der Zona fasciculata sehr deutlich ab. Lichtmikroskopisch erscheinen die Zellen in den Ballen azidophil und hell. Das Zytoplasma erscheint schaumig und enthält viele Lipoidtropfen. Diese sind nun größer und häufiger als in den früheren Stadien. Die Kerne der Zona multiformis-Zellen sind heterochromatinreich, etwa 7,5 - 8 μ m im Durchmesser. Sie haben 1 - 2 Nucleoli und viele Granula.

Im elektronenmikroskopischen Bild zeigt sich, daß die Zellgrenzen wie vordem glatt nebeneinander verlaufen und untereinander durch vereinzelt auftretende Desmosomen verbunden sind (Abb. 21, 22). Die bei 105 mm langen Feten beobachteten, z. T. großen, Interzellularspalten sind weniger zahlreich und kleiner. Die ovoiden Mitochondrien sind im Durchschnitt 1 μm lang und 0,7 μm breit. Der Crista-Typ herrscht vor. Es kommen jedoch auch einzelne Mitochondrien vor, die neben Cristae Vesikel enthalten (Abb. 22). Lipoidtropfen erscheinen wie in den früheren Stadien. Golgi-Felder sind nur vereinzelt zu finden. Das endoplasmatische Retikulum tritt wie vordem im Schnittbild in langen Schläuchen auf, die in mehreren Lagen parallel zueinander liegen. Häufig legen sich kurze Schlauchabschnitte längs aneinander und verschmelzen über längere Abschnitte, wobei sich ihr Lumen verengt (Abb. 23). Die Schläuche sind mit wenigen Ribosomen besetzt. Sie ordnen sich meist um einen Lipoidtropfen konzentrisch an (sogenannte "whorls"). Gegen das Bindegewebe der Kapsel bilden die Zellen der Zona multiformis eine Basalmembran aus (Abb. 21).

Die Zellen der Zona fasciculata sind dunkler als die der Zona multiformis. Die Säulen bestehen aus 2 - 3 Zellreihen. Die Zellgrenzen sind deutlich. Die Zona fasciculata ist nicht in eine Innen- und eine Außenzone geteilt. In der späteren Innenzone sind die Kapillaren sehr weit und die Zellsäulen weit auseinander gerückt. Die Kerne sind ähnlich wie die in der Zona multiformis. Das Zytoplasma ist dunkler und erscheint schaumig. In der Zona fasciculata sind keine Lipoidtropfen im Zytoplasma zu sehen.

In diesem Stadium ist die Zona reticularis sehr schmal. Die Zellen sind polygonal, isoprismatisch und etwa 8 - 10 μm

groß. Das Zytoplasma ist azidophil und schaumig. Die Kapillaren und Sinusoide sind weitleumig.

NNM

Die Grenze zwischen NNR und NNM ist durch die unterschiedliche Struktur der Zellen und verschiedene Färbbarkeit der beiden Anteile deutlich sichtbar (Abb. 24). Viele Bündel von Nervenfasern dringen in das Markgewebe ein. Das NNM besteht aus einem Netzwerk von Strängen, die durch Bindegewebszüge eingefasst werden. Im Mark sind zweierlei Zellen zu unterscheiden. Die großen polygonalen Chromaffinozyten sind durch ein vakuolisiertes und granuliertes Zytoplasma und eine polare Anordnung ihres Zellkerns gekennzeichnet (Typ I). In den kleineren Chromaffinozyten ist das Zytoplasma dicht granuliert (Typ II). Die Kerne sind rund bis oval und liegen zentral. Außer Chromaffinozyten sind noch die Neuroblasten vorhanden. Sie heben sich durch ihre großen Kerne mit einem deutlichen Kernkörperchen und dem breiten Zytoplasmasaum hervor.

Fetus von 410 - 600 mm SSL (135 Tage bis kurz vor der Geburt)

Die Kapselsepten erreichen noch nicht die Rinden-Mark-Grenze wie beim erwachsenen Schaf. Bei einem Schaffetus von 450 mm SSL wurden in der Kapsel Pigmentzellen beobachtet. Die Gliederung der NNR ist nun deutlich. Zona multiformis und Zona fasciculata sind gut entwickelt, die Zona reticularis ist manchmal unvollständig (Abb. 25).

NNR

Die Zellen der Zona multiformis sind gegenüber dem vorher beschriebenen Stadium verändert. Die Lipoidtropfen haben einen Durchmesser von 1 - 3 μm . Manche Zellen besitzen

im Zytoplasma feinste Granula. Unter der Kapsel kann man manchmal kleine Subkapsularräume beobachten. Das elektronenmikroskopische Bild spiegelt die hohe Aktivitätsphase steroidbildender Zellen wieder. Die sehr zahlreichen, durchschnittlich $0,8\text{ }\mu\text{m}$ großen, ovoiden Mitochondrien enthalten Tubuli und Vesikel, nur selten sind Cristae zu beobachten. Zwischen ihnen liegen kleine Vesikel des endoplasmatischen Retikulums, z.T. mit einzelnen Ribosomen besetzt. Daneben sind längere Schläuche granulären endoplasmatischen Retikulums zu beobachten. Zwischen ihnen liegen Gruppen von Polyribosomen (Abb. 26).

Die Zona fasciculata läßt gegenüber dem vorher beschriebenen Stadium keine Veränderung erkennen, Lipoidtropfen treten nicht auf.

Der Übergang von der Zona fasciculata zur Zona reticularis ist undeutlich. Die Zellen der Zona reticularis ordnen sich zu einem Netzwerk mit weiten Kapillarsinusoiden. Die Zone hebt sich durch ihre Azidophilie und ihren netzartigen Bau von der Zona fasciculata und der helleren Marksubstanz ab. Die Zellen sind polygonal und $12 - 15\text{ }\mu\text{m}$ groß. Die Kerne sind rund und chromatinreich. Einige Zellen haben feinste Vakuolen im Zytoplasma (Abb. 27).

NNM

Die Marksubstanz ist ähnlich der vordem beschriebenen. Nach Helly-Fixierung sind im Mark zwei auf Kaliumbichromat unterschiedlich reagierende Zellarten zu beobachten, heller (A) und dunkler (B) anfärbbare (Abb. 27). Diese sind nicht identisch mit den beiden vorher beschriebenen morphologisch unterschiedlichen Zelltypen.

Neugeborenes Lamm

Die Dicke der Kapsel beträgt stellenweise bis zu 135 μm . Die NN ist klar gegliedert in Zona multiformis, äußere Zona fasciculata (spongiosa), innere Zona fasciculata und Zona reticularis. Vereinzelt treten Rindenzellen in der Kapsel (Abb. 28) oder auch im Mark auf.

NNR

Die Zellen der Zona multiformis sind wesentlich heller als die der Zona fasciculata. Die Zellknäuel bestehen im Schnittbild aus 4 - 20 Zellen. Die 7 - 8 μm großen rundlichen Kerne sind durch dunkle Granula und 1 - 2 Nucleoli gekennzeichnet. Das Zytoplasma ist hell, azidophil. Viele Lipoidtropfen sind in den Zellen der Zona multiformis enthalten. Der Übergang zwischen der Zona multiformis und der Zona fasciculata ist deutlich zu erkennen. Im elektronenmikroskopischen Bild der Zona multiformis-Zellen erweisen sich die zahlreichen unterschiedlich großen Lipoidtröpfchen (0,5 - 4,2 μm) als verschieden strukturiert. Die größeren Bläschen zeigen an der Randzone unter ihrer Membran eine stärkere Osmophilie, während der übrige, weiter zentral gelegene Inhalt eine hellere, leicht granulierte Struktur aufweist (Abb. 29, 30). Die Mitochondrien sind ovoid oder langgestreckt, sie sind vom Crista-, Tubulus- oder vesikulären Typ. Einzelne Mitochondrien liegen den Lipoidtropfen dicht an, wobei es erscheint, als ob sich die Membran der Einschlüsse öffnet und sich der Inhalt direkt der äußeren Mitochondrienmembran anlegt (Abb. 30). Das endoplasmatische Retikulum liegt in unterschiedlicher Form vor. In manchen Zellen ist die Bildung von konzentrischer Schichtung, wie vorher beschrieben, zu beobachten. Lange Schläuche legen sich sowohl um die Lipoidtropfen als auch um die Mitochondrien. Sie sind spärlich mit Ribosomen besetzt. Wie vor der Geburt sind im Zytoplasma

kleine Vesikel des endoplasmatischen Retikulums mit und ohne Ribosomen zu finden. Freie Polyribosomen sind zahlreich. Es treten große Golgi-Felder mit Bläschen auf (Abb. 31). Vereinzelt sind stark osmiophile rundliche oder längliche, ca. 0,1 μm große Einschlüsse zu beobachten. Die Zellgrenzen verlaufen glatt nebeneinander, die Zellen sind durch Desmosomen verbunden. Interzellularräume treten selten auf. In einem Falle wurde im Zwischenzellraum ein homogen aussehender Inhalt mittlerer elektronenoptischer Dichte, vermutlich Sekret, gefunden. Gegen das Bindegewebe und die Kapillaren bilden die Zellen eine Basalmembran aus (Abb. 29).

In der Zona fasciculata sind die Bindegewebssepten sehr dünn. Die Säulen bestehen aus 2 - 3 zusammengelagerten Zellreihen. Sie treten in der Innenzone durch die parallele Anordnung der Kapillaren deutlich hervor. Die Zellgrenzen sind deutlich. Das Zytoplasma ist schaumig und azidophil. Die Zellen sind polygonal. Der Zelldurchmesser beträgt hier etwa 12 - 14 μm . Die Zellen sind durch chromatinreiche runde Kerne von etwa 6 - 8 μm Durchmesser und durch 2 Nucleoli gekennzeichnet. Im Semidünnschnitt treten leer erscheinende und dunkle Einschlüsse in großer Zahl im Zytoplasma auf, bei denen es sich vermutlich ebenfalls um Lipide handelt.

Die Zona reticularis ist sehr schmal. Der Übergang von der Zona fasciculata zur Zona reticularis ist schlechter zu bestimmen als der zwischen Zona multiformis und Zona fasciculata. Sie besteht aus kleinen Zellgruppen von unregelmäßiger Anordnung. Die Zellen sind kleiner, isoprismatisch und etwa 12 μm groß. Die Zellgrenzen sind deutlich. Einige Zellballen schieben sich in das Mark hinein. Die Kapillaren sind weit und verlaufen unregelmäßig.

NNM

Die Marksubstanz ist von der NNR durch Bindegewebe und durch ihre geringere Färbbarkeit scharf abgesetzt. Die Gliederung des Markes in Markperipherie und Markzentrum tritt bei Azanfärbung und im Semidünnschnitt schon durch die unterschiedliche morphologische Struktur der Zellen deutlich hervor. Die Zellen der Markperipherie sind verhältnismäßig groß, hochprismatisch oder polygonal, die länglichen Kerne liegen zuweilen exzentrisch. Das Zytoplasma enthält zahlreiche leer erscheinende Vesikel (Typ I). Die Zellen sind entlang den Kapillaren angeordnet (Abb. 32). Die Chromaffinozyten um die Vena centralis sind im allgemeinen verhältnismäßig klein und polygonal. Ihr Zytoplasma erscheint lichtoptisch dichter, als das der außen liegenden Zellen. Auch in diesen Zellen treten zahlreiche kleine Vesikel auf. Die rundlichen Kerne liegen meist zentral (Typ II, Abb. 32). Das Mark ist von Kapillaren und Sinusoiden durchzogen, die von allen Seiten in die Vena centralis münden. Neben den Chromaffinozyten findet man in geringem Maße noch einen zweiten Zelltyp, die Sympathoblasten. Sie dringen zusammen mit Nervenfortsätzen in die NN ein und sind durch ihren großen Kern, einen deutlichen Nukleus und einen breiten Zytoplasmasaum gekennzeichnet.

2. Zusammenfassende Darstellung der Befunde

Das Einwuchern von Coelomepithel als Anlage der NNR in das ventro-medial der Urniere liegende Mesenchympolster wurde erstmalig bei einem Embryo von 13 mm SSL (25 Tage) beobachtet. Bei Embryonen von 5 - 12 mm SSL (17 - 24 Tage) war dies nicht der Fall. Im 13 mm-Embryo befindet sich in diesem Abschnitt eine aus dem Coelomepithel stammende Zellgruppe von 60 - 105 μ m Durchmesser. Bereits in diesem Stadium sprießen Kapillaren aus der Vena cardinalis posterior ein. In Embryonen von 14 mm SSL (26 Tage) sind dorsal dieser Anlage Gruppen von Sympathochromaffinoblasten (SCB) zu beobachten. Im Entwicklungsstadium von 15 mm SSL beginnen Nervenfortsätze aus der Sympathicusanlage in die NN-Anlage einzudringen. Im 17 mm-Stadium (28 Tage) ordnen sich die Zellen der NN-Anlage in Strängen an. Bei einem Embryo von 19 mm SSL (31 Tage) wurde ein zweiter Einwanderungsschub von Coelothelzellen in Richtung auf die NN-Anlage beobachtet. Die Gruppen von SCB liegen nun unmittelbar an der NNR-Anlage. Bei 24 mm SSL (35 Tage) langen Embryonen wandern sie in die Anlage ein. Bei Embryonen mit 27 mm SSL (35 Tage) ist die gesamte Anlage reichlich vaskularisiert. Aus dem Sympathicus stammende Nervenfasern kreuzen sich ventral der Aorta. Im 30 mm-Stadium (36 Tage) beginnt sich um die Organanlage eine Kapsel auszubilden. Beim Fetus von 35 mm SSL (38 Tage) ist die Vena centralis angelegt. Gruppen von SCB dringen tiefer in die NNR-Anlage ein, einige Zellen bis zur Zentralvene. Die Vorläufer der NNR-Zellen vermehren sich lebhaft, besonders in den äußeren Bereichen, was an zahlreichen Teilungsfiguren zu erkennen ist. Eine unterschiedliche Differenzierung erfolgt zunächst nicht. Im Zentrum des Organs erscheinen sie jedoch durch ihre Lage an den radiär zur Vena centralis verlaufenden Kapillaren strangartig angeordnet. Bei einem Fetus mit

55 mm SSL (45 Tage) liegen Gruppen von SCB um die zentrale Vene. Einzelne Zellen haben sich differenziert. In diesem Stadium ist erstmalig eine positive Chromaffinität dieser Zellen nachzuweisen. Zwischen 105 und 120 mm SSL (60 - 65 Tage) beginnt die Gliederung der NNR von außen her. Die knäuelartig angeordneten Zellen der späteren Zona multififormis differenzieren sich, nehmen an Größe zu, ihr Zytoplasma verliert an Azidophilie, wird heller und enthält Lipoidtropfen. Im elektronenmikroskopischen Bild sind außer diesen Einschlüssen Mitochondrien vom Crista-Typ, granuläres endoplasmatisches Retikulum, z. T. in Form von konzentrischen Schichten, große Golgi-Felder und viele freie Polyribosomen zu beobachten. Die Zellen der späteren Zona fasciculata beginnen sich den Kapillaren entlang säulenartig anzuordnen. Im NNM findet eine weitere Differenzierung von SCB statt. Im Stadium von 150 - 155 mm SSL (70 - 73 Tage) nehmen diese Zellen an Größe zu und erscheinen blasig. In der NNR findet eine weitere Differenzierung der Zona fasciculata statt, jedoch sind keine Lipoidtropfen in den Zellen vorhanden. Im Fetus von 200 mm SSL (82 - 83 Tage) ist die NNR in drei Zonen (Zona multififormis, Zona fasciculata und Zona reticularis) gegliedert. Die Zona reticularis ist jedoch sehr schwach ausgebildet. Im NNM sind neben Gruppen von SCB zwei verschieden differenzierte Zellarten vorhanden, die großen blasigen und kleinere polygonale. Bis zu diesem Stadium ist noch ein Eindringen von SCB in die NN-Anlage möglich, durch die Ausbildung der Kapsel (Capsula fibrosa) später offenbar nicht mehr. Gruppen von SCB befinden sich noch im 280 - 310 mm-Stadium (98 - 105 Tage) zwischen den Rindenzellen. Das elektronenmikroskopische Bild der Zona multififormis-Zellen ist unverändert gegenüber dem 105 mm-Stadium. Vom 310 mm-Stadium an ist die NN effektiv in eine innere Markzone (Paraganglion suprarenale) und eine äußere Rindenschicht (Organum interrenale) gegliedert. Bei Feten von 380 mm SSL (120 Tage) beginnt in den Zona multi-

formis-Zellen eine Umwandlung der Mitochondrien vom Crista- zum Tubulus-Typ, während die Lipoidtropfen kleiner erscheinen. Bei Feten zwischen 410 und 600 mm SSL (135 Tage bis vor der Geburt) ist eine starke Aktivitätszunahme der Zona multiformis-Zellen zu beobachten. Es treten kleine Vesikel und lange Schläuche auf, die spärlich mit Ribosomen besetzt sind. Die Mitochondrien sind vorwiegend vom tubulären oder vesikulären Typ. Sie liegen zuweilen den Lipoidtropfen unmittelbar an. Häufig sind sie von Schläuchen des endoplasmatischen Retikulums umgeben. In den Zona fasciculata-Zellen sind keine Lipoidtropfen zu beobachten.

Beim neugeborenen Lamm zeigen die Zellen der Zona multiformis gegenüber dem letzten vorgeburtlichen Stadium keine wesentliche Änderung, sie erscheinen morphologisch von höchster Aktivität. Auch in den Zellen der Zona fasciculata sind nun zahlreiche kleine Vesikel zu beobachten. Im NNM ist eine deutliche Gliederung in einen der Vena zentralis anliegenden Bereich mit kleineren polygonalen dunkleren Zellen und einen peripheren Bereich mit reihenweise den Kapillaren anliegenden, z. T. hochprismatischen helleren Zellen vorhanden, entsprechend der unterschiedlichen Produktion von Noradrenalin und Adrenalin in dem sympathischen Paraganglion. Neben den beiden Chromaffinozyten-Typen treten vereinzelt auch Ganglienzellen auf.

IV. DISKUSSION

Nach den vorliegenden Untersuchungen tritt die erste Anlage der NNR bei Schafembryonen mit 13 mm SSL (25 Tage) (Abb. 1,2) auf. Dies entspricht in etwa den Befunden am Menschen, Rind und Schwein (siehe Tabelle 3). Vorher ist nur eine geringe Verdickung des Coelothels medial der Urniere zu beobachten. Während die meisten Autoren annehmen, daß die NN vom Coelomepithel abstammt, halten UOTILA (1940), GRUENWALD (1942) und JIRÁSEK und LOJDA (1964) die NN-Anlage beim Menschen für einen Mesenchymabkömmling. HAGER (1965) führt aus: "Ich vermeide mit Absicht, von einer Ausschaltung des corticogenen Zellmaterials aus dem Coelomepithelverband zu sprechen, da die Genese der NNR nicht absolut feststeht."

Die vorliegenden Befunde sprechen dafür, daß sich die NN-Anlage beim Schaf-Embryo von 13 mm SSL (ca. 25 Tage) aus dem Coelomepithel durch Einwanderung von Epithelzellen in das im ventro-medial der Urniere liegende Mesenchympolster entwickelt. In den histologischen Serienschnitten ist die Einwucherung des Coelothels deutlich zu erkennen. Nach den vorliegenden Untersuchungen beteiligt sich das umgebende mesenchymale Gewebe nur am Aufbau des Gefäß- und Stützsystems der NN, nicht aber an der Bildung der später endokrin tätigen NNR-Zellen (Abb. 1, 2).

Diese Befunde stimmen überein mit KATZNELSON (1966 b) beim Rind und STARCK (1975) beim Menschen.

Eine zweite Einwucherung von Coelothel, wie sie UOTILA (1940), KEENE und HEWER (1927), SUCHESTON und CANON (1968) beim Menschen und HAGER (1965) beim Rind beschrieben haben, ist auch bei Schafembryonen mit 19 mm SSL (ca. 31 Tage) zu beobachten. Zwischen dem Coelothel und der frühen NN-Anlage treten im Mesenchympolster epitheleioide Zellen auf, die

teilweise noch mit dem Coelothel in Verbindung stehen (Abb. 7). Dagegen haben KATZNELSON (1965, 1966 a und b) beim Rind und Schwein, THEILER und MÜNTENER (1974) bei der Maus und LEVER (1955) bei der Ratte dies nicht beobachtet.

Das erste Einwachsen von sympathischen Nervenfasern in die NN-Anlage wurde beim Schaf mit 15 mm SSL (ca. 27 Tage) beobachtet (Abb. 5), das erste Eindringen der SCB, die in Gruppen entlang der Nervenfasern ziehen, jedoch erst bei Embryonen mit 24 - 25 mm SSL (35 Tage) (Abb. 8, 9). Bei Rind und Schwein wurde der Beginn des Einwanderens von Markzellen ungefähr im gleichen Entwicklungsstadium, zwischen 20 und 30 mm SSL beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt ist die Kapsel um das Organ noch nicht vorhanden. Die Einwanderung der SCB dauert den vorliegenden Untersuchungen nach bis zu einem Fetalalter von ca. 62 Tagen (120 mm SSL). In diesem Entwicklungsstadium ist die Kapsel voll ausgebildet (Abb. 14). Nach KATZNELSON (1965, 1966 a und b) ist die Einwanderung bei Rinderfeten mit 6 - 7 cm SSL bereits beendet, während sie beim Schwein bis 13 - 15 cm SSL anhält.

Ventral der Aorta kreuzen sich Nervenfasern des Sympathicus und ziehen sowohl in die gleichseitige als auch in die gegenüberliegende NN-Anlage (Plexus autonomici). Diese Kreuzung war vor allem im Stadium zwischen 27 und 30 mm SSL (ca. 35 - 36 Tage) deutlich.

Zwischen 40 und 80 mm SSL (ca. 40 - 52 Tage) lockert sich der Zellverband der NNR-Anlage gegen das Zentrum des Organs auf, infolge der Anlage eines weitmaschigen Kapillarnetzes, während die einzelnen Zellen noch keine Differenzierung zeigen (Abb. 13). Eine Teilung der NNR in zwei verschiedene Zonen und dazwischenliegender Übergangszone, wie sie beim menschlichen Fetus gefunden wurden (JOHANNISSON 1968) tritt beim Schaf nicht auf. Vor allem in der älteren Literatur

wird häufig von einer sogenannten "fetalen Nebennierenrinde" gesprochen, wobei die Definition dieses Ausdrucks bei den verschiedenen Autoren unterschiedlich ist. Im allgemeinen wird unter "fetaler Rinde" oder "Fetalcortex" der Teil der NNR verstanden, der früher oder später der Involution anheim fällt und durch die definitive Rinde ersetzt wird. Beim Menschen wird die definitive Rinde erst nach der Geburt fertig ausgebildet (ROTTER 1949). Ein Unterschied zwischen fetaler und permanenter Rinde scheint beim Schafembryo nicht vorzuliegen, wie sie von KATZNELSON (1965, 1966 a und b) bei Rind und Schwein und von NEHLIS (1954) beim Pferd angenommen wurde. NICANDER (1952) beschreibt die fetale NNR bei einzelnen Feten von Rind, Schwein, Hund und Katze. Er sowie WARING (1935) vergleichen die fetale Rinde mit solchen Strukturen wie der X-Zone der NN der Maus und der juxtamedullären Zone der NN beim Kaninchen. Dagegen meinen SEDOVA (1974) sowie HIROKAWA und ISHIKAWA (1964), daß die fetale Rinde beim Schwein und beim Menschen mit der X-Zone der NN der Maus nicht zu vergleichen sei. KATZNELSON (1965, 1966 a und b) kann bei Rind und Schwein nicht die Befunde von KEENE und HEWER (1927), UOTILA (1940) an menschlichen Feten bestätigen, die der Meinung sind, daß die definitive Rinde durch eine zusätzliche Einwanderung des Coelomepithels angelegt wird. Nach KATZNELSON (1965, 1966 a und b) soll die fetale Rinde beim Rind im Gegensatz zum Schwein noch während der embryonalen Entwicklung der Involution unterworfen sein. Beim Schwein erstreckt sich die Involution der fetalen Rinde über längere Zeit der fetalen Periode. Beim Menschen bildet sich die fetale Rinde erst in der postnatalen Periode zurück (BACHMANN 1954).

Involution oder Degeneration von Zellen in der NNR wurde in den eigenen Untersuchungen beim Schaf nicht beobachtet. Dies steht im Gegensatz zu der Ansicht SUCHESTON und CANONS (1968) sowie HILLS (1930), die auch beim Schaf eine Degeneration der ursprünglich angelegten NNR annehmen.

KATZNELSON (1965) fand beim Schwein und SEMASKEWIC (1962) beim Menschen degenerierende Zellen im Lumen der Vena centralis.

Das erste Auftreten von chromaffinen Zellen im NNM wurde bei einem Schaffetus von 55 mm SSL (45 Tage) beobachtet, etwa 10 Tage nach dem ersten Eindringen von Sympathochromaffinoblasten in die NN-Anlage. Beim Rind tritt dies mit 35 mm SSL auf (KATZNELSON 1966 b), beim Schwein mit 40 mm SSL (WEYMANN 1922), beim Menschen bereits mit 20 mm SSL (HAMMAR 1925). Das Auftreten der Phäochromie und die Bildung von Adrenalin findet nicht zum gleichen Zeitpunkt statt. DELAMARE (1904) konnte im NNM von Embryonen bereits Adrenalin nachweisen, bevor die Zellen ihre Chromaffinität erlangten. Es ist jedoch auch zu bedenken, daß die Reaktion mit Kaliumbichromat nicht für Adrenalin spezifisch ist, sondern alle seine Vorstufen sowie Oxydationsprodukte mit erfaßt werden. Insofern kann aus diesen Befunden nicht geschlossen werden, daß das NNM bei Auftreten der Chromaffinität mit seiner Funktion beginnt. Vielmehr kann dies auch vorher oder später geschehen.

Die Grenze zwischen NNR und NNM ist bis 120 mm SSL (ca. 65 Tage) undeutlich (Abb. 14), da die SCB noch zwischen den Rindenzellen der Zona fasciculata liegen. Zwischen 200 - 310 mm SSL (83 - 105 Tage) sammeln sich die Markzellen im Zentrum des Organs (Abb. 18) und die Grenze zwischen Rinde und Mark wird deutlich. Bei Rind und Schwein tritt diese Grenze beim Embryo von 190 mm SSL auf (KATZNELSON 1966 a und b). Die Differenzierung der SCB beginnt gegen Ende des zweiten Graviditätsmonats (120 mm SSL). Die Zahl der sich differenzierenden Zellen nimmt zwischen dem 73. und 83. Tag (150 - 200 mm SSL) stark zu. Zwei Typen von Chromaffinozyten sind nun zu unterscheiden: 1. Hochprismatische

Zellen mit blasigem Zytoplasma und länglichen Kernen, die vorwiegend in der Markperipherie liegen (Typ I) (Abb. 32). Diese Zellen entsprechen den sogenannten "A-Zellen" (Adrenalinbildner) nach SMOLLIICH (1967), KLEIN und KRACHT (1958), HILLARP und HÖKFELT (1954). 2. Der andere Typ sind kleine polygonale Zellen, die in der Nähe der Vena centralis liegen (Typ II). Sie entsprechen den "N-Zellen" (Noradrenalinbildner) der oben genannten Autoren.

Beim neugeborenen Lamm ist das NNM durch die Aggregation der beiden Zelltypen deutlich in zwei verschiedene Zonen geteilt (Abb. 32). Diese Befunde stimmen mit denen SMOLLIICHs (1967) überein, der die NN erwachsener Schafe untersuchte. KATZNELSON (1966 a und b) beobachtete bei Rinder- und Schweine-Feten die beiden unterschiedlichen Zellarten. HAGER und HEINKE (1966) fanden im NNM von Rinder-Feten zwei verschieden färbbare Zelltypen, hellere und dunklere Zellen. In den eigenen Untersuchungen erwiesen sich nach Kaliumbichromatreaktion die helleren und dunkleren Zellen als morphologisch nicht identisch mit den Typ I- und Typ II-Zellen (Abb. 27).

Die entlang der Nervenbündel in das NNM eingewanderten Sympathoblasten differenzieren sich zu Ganglienzellen. Diese sind beim Schaf nur vereinzelt, wie auch von KATZNELSON (1966 a und b) bei Rind und Schwein beobachtete, in der Nähe der Vena centralis zu finden.

Die Differenzierung der NNR-Zellen beginnt nach eigenen Untersuchungen beim Schaf im peripheren Bereich der Zona multiformis am Ende des 2. Graviditätsmonats (Abb. 15). Die an Größe zunehmenden Zellen gruppieren sich zu Knäueln, die zwischen arkadenförmigen Bindegewebssepten von der sich nun ausbildenden Kapsel liegen. Bei einem Fetus von 105 mm SSL (ca. 60 Tage) traten in diesen Zellen große Lipoidtropfen auf (Abb. 16), die auf den Funktionsbeginn der NNR schließen lassen.

Erst nach Differenzierung der Zellen im Bereich der Zona multiformis beginnt die Bildung der Zona fasciculata durch Anordnung der Zellen im mittleren Bereich der NNR in Säulen (Abb. 14). Lipoidtropfen treten in dieser Zone jedoch erst beim neugeborenen Lamm auf. Auch KATZNELSON (1965, 1966 a und b) beobachtete bei Rinder- und Schweinefeten mit 140mm SSL erstmalig eine Umbildung der Rinde mit Entwicklung der Zona glomerulosa und Zona fasciculata von der Peripherie her. Bei menschlichen Feten bilden sich nach SUCHESTON und CANON (1968) die beiden Zonen peripher der fetalen Rinde im Graviditätsalter von 30 Wochen.

Die Meinung, daß sich die Zonen aus einem sogenannten "subkapsulären Blastem", einer besonderen Zellschicht zwischen Kapsel und Zona glomerulosa entwickeln, wird von vielen Autoren auch heute noch vertreten (BACHMANN 1954; GOTTSCHAU 1883; MITCHELL 1948; HADHAZY und Mitarb. 1954; GONZALO-SANZ 1964 und ZINTZSCH und GUTTE 1976).

Den eigenen Untersuchungen nach existiert beim Schaf ein solches Blastem nicht. Weder in den licht- noch in den elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Anzeichen für eine Umwandlung von Zellen aus dem Kapselbereich in NNR-Zellen beobachtet.

Zwischen den Bindegewebszellen und den Zona multiformis-Zellen wird eine Basalmembran ausgebildet (Abb. 21). Auch KATZNELSON (1965, 1966 a und b) konnte bei Rinder- und Schweinefeten kein Kapselblastem nachweisen.

Den eigenen Untersuchungen nach differenzieren sich die NNR-Zellen der drei Zonen aus den zunächst einheitlich aussehenden Vorläuferzellen der NNR-Anlage. Eine zentripetale Wanderung von peripher gebildeten Zellen (Theorie nach GOTTSCHAU 1883) oder spezielle Transformationsfelder (Theorie nach TONUTTI 1944) ist den morphologischen Befunden nach nicht wahrscheinlich.

Die erste Andeutung der Zona reticularis ist bei Schaffeten mit 200 mm SSL (82 - 83 Tage) sichtbar (Abb. 18). Sie entwickelt sich als schmale Zone zwischen der Zona fasciculata und dem Mark, in dem sich die parallelen Zellstränge netzartig anordnen. Diese Netzform ist bei Schaffeten von 470 mm SSL (kurz vor der Geburt) durch die weiten Sinusoide besonders deutlich (Abb. 27). Dieser Befund widerspricht der Meinung von NICANDER (1952) und HILL (1930), die die Bildung der Zona reticularis erst nach der Geburt annehmen, stimmt jedoch mit dem Befund von ALEXANDER und Mitarb. (1968) überein, die bereits bei der Geburt die retikuläre Anordnung der NNR-Zellen an der Markgrenze beobachtet. Beim Schwein entwickelt sich die Zona reticularis bei Feten mit 210 mm SSL (KATZNELSON 1966 a), beim Rind jedoch, nach Meinung von KATZNELSON (1966 b) erst postnatal, wie das auch für den Menschen bekannt ist (SUCHESTON und CANON 1968). Bei dieser Spezies soll sich die Zona reticularis aus der fetalen Rinde bilden (LANGMAN 1970; UOTILA 1940).

Die Differenzierung der NNR-Zellen beginnt nach eigenen Untersuchungen an den äußersten Zellen der späteren Zona multiformis, nach der knäuelartigen Anordnung der Zellen und reichlichen Kapillarisierung dieses Gebietes. Das elektronenoptische Bild der differenzierten Zellen gleicht dabei dem anderer steroidbildender Zellen. Das erste Anzeichen für die strukturelle Differenzierung der NNR-Zellen ist das bereits lichtmikroskopisch erkennbare Auftreten von zahlreichen Lipoidtropfen in den Zellen der Zona multiformis bei Schaffeten von 105 mm SSL (Abb. 16 - 17). Nach Untersuchungen an Rattenfeten (IDELMANN 1970; RHODIN 1971) und menschlichen Feten (JOHANNISSON 1968) werden die Lipoidtropfen durch Enzymsysteme des agranulären endoplasmatischen Retikulums und/oder der Golgi-Felder aufgebaut.

In den Lipoidtropfen ist Cholesterin enthalten, das aus Azetat synthetisiert wird (DEANE 1958; RHODIN 1971). Die Mitochondrien vom tubulären oder vesikulären Typ lagern sich bei Schaffeten von 47 cm SSL (kurz vor der Geburt) und beim neugeborenen Lamm den Lipoidtropfen an (Abb. 26, 30). Vermutlich übernehmen sie das Cholesterin, um, wie von KADIOGLU und HARRISON (1971), RHODIN (1971) sowie MERRY (1975) festgestellt wurde, durch Einfluß von Desmolasen und Pregnenolonsynthetase Pregnenolon zu bilden. Diese Befunde stimmen überein mit IDELMANN (1970), LEVER (1955) und RHODIN (1971) bei NNR-Zellen von Rattenfeteten sowie erwachsenen Ratten, Mäusen, Kaninchen und Menschen.

Das Pregnenolon wird vom endoplasmatischen Retikulum übernommen und mit Hilfe der 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (RHODIN 1971) in Progesteron übergeführt. Die bisher genannten biochemischen Reaktionen und morphologischen Befunde spielen sich ähnlich auch in den Corpus luteum-Zellen ab, deren Endprodukt das Progesteron ist (BJERSING 1967 a und b und andere). Unter ACTH-Einfluß werden die Cristae der Mitochondrien in Tubuli und anschließend in Vesikel umgewandelt (SUYAMA und Mitarb. 1977; KAHRI und Mitarb. 1976; KADIOGLU und HARRISON 1971; WHEATLEY 1968). Dieser Vorgang wurde in den vorliegenden Untersuchungen erst bei Schaffeten von 380 mm SSL in den Zellen der Zona multiformis beobachtet (Abb. 22). In den NNR-Zellen werden durch ACTH-Einfluß und die folgende Transformation der Adenylzyklase in zyklisches AMP Hydroxylasen im endoplasmatischen Retikulum stimuliert, die Progesteron in Cortison umbauen (RHODIN 1971). Zur Bildung von Glucocorticoiden sind nach IDELMANN (1970) in den Mitochondrien vorkommende Hydroxylasen notwendig. Dies ist auch beim Schaf bestätigt worden.

ANDERSON und Mitarb. (1973, 1970 a, 1972), DROST und Mitarb. (1973), ALEXANDER und Mitarb. (1968), CHESTER JONES und Mitarb. (1964), BASSET und THORBURN (1969) und DÖCKE (1975)

haben festgestellt, daß der Plasma-Cortisongehalt des Blutes von Schaffeten in den letzten Graviditätstagen anzusteigen beginnt. COMLINE und Mitarb. (1973), DÖCKE (1975) und LIGGINS und Mitarb. (1972) vermuten, daß die Einleitung der Geburt beim Schaf mit der Corticosteroidbildung in der fetalen NNR in Beziehung steht.

Die Synthese der NNR-Hormone geht, wie sich zeigt, eng mit morphologischen Veränderungen der Feinstruktur der NNR-Zellen, besonders in den Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum einher.

Nach den eigenen Untersuchungsergebnissen ist der hohe Anstieg des Corticosteroidgehaltes ante partum im Blut beim Schaffetus durch die Aktivität der Zona multifomis-Zellen, und nicht, wie beim Menschen, der Zona fasciculata-Zellen der NNR, bedingt.

Studien der Nebennieren-Entwicklung beim Schaf (nach eigenen Befunden)
im Vergleich zu Rind, Schwein und Mensch (Angaben aus der Literatur)

	SCHAF	RIND	SCHWEIN	MENSCH
Erste Anlage der NN	13 mm SSL (25 Tage)	28-33 Tg. (43) 1-2 cm SSL (64)	1.5-1.8 cm SSL (62) 20 mm SSL (63) 13 mm SSL (131, 108) 13 mm SSL (62, 125) 4 Wochen (131)	7-8 mm SSL (7) 38-39 Tg. (131) 5 Wochen (17) 20-25 Tg. (118) 8 mm SSL (97) 10 mm SSL (66) 25-32 Tg. (120) 6 Woch. (112, 113) 28-29 Tg. (67) 30-32 Tg. (57) 31-32 Tg. (111) 5 Wochen (71)
Einbringen von SCB	24 - 25 mm SSL (34 - 35 Tg.)	27 mm SSL (43) 20 mm SSL (64)	20 mm SSL (62) 63 mm SSL (126) 16 mm SSL (108) 70 mm SSL (131) 18 mm SSL (56) 30-35 mm SSL (125) 36 mm SSL (108) 40 mm SSL (96)	13-14 mm SSL (118) 30 mm SSL (66) 8 Wochen (112, 113) 2 Monate (7) 12-13 mm SSL (66) 15-16 mm SSL (50, 96)
Bildung der Kapsel	30 mm SSL (36 Tage)	27-28 mm SSL (43) 6 cm SSL (64)	ab 3 cm (62)	12-14 mm SSL (118) 17 mm SSL (7)
Chromaffinität der Markzellen	55 mm SSL (45 - 46 Tg.)	67 mm SSL (43) 35 mm SSL (64)	40 mm SSL (123) 63 mm SSL (126)	22-50 mm SSL (7)
Fetale NNR	(-)	(-) { x } { x }	{ x } (62, 131) { - } (70) { x } (93)	{ x } (118, 66) { x } (112, 113) x=vorhanden - = nicht vor-
Entstehung der Zonen	105 - 120 mm SSL (60 - 65 Tg.)	140 mm SSL (64)	140 mm SSL (63)	10. Lebensjahr (104) 7. Monat (7) neugeborenen (50) erste Monate p.p. (93) 30 Wochen (112, 113)
2. multiformis	105- 120 mm SSL (60 - 65 Tg.)	140 mm SSL (64)	140 mm SSL (63)	30 Wochen (112, 113) 3 Wochen (66)
2. fasciculata	105- 120 mm SSL (60 - 65 Tg.)	140 mm SSL (64)	140 mm SSL (63)	3.5 Monate (66) 3 Tg. p.p. (112, 113) 6 Monate (93)
2. reticularis	200 mm SSL (82 - 83 Tg.) 130 - 143 Tg.	p. p. (64)	210 mm SSL (63)	

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung der Nebenniere von 80 Schafembryonen, -feten oder Neugeborenen wurde licht- und z. T. elektronenmikroskopisch untersucht.

1. Die Nebennierenanlage erscheint beim Schaf mit 13 mm SSL (entsprechend dem 25. Graviditätstag) als Einwucherung von Coelomepithel ventro-lateral der Aorta, medial der Urnierenglomerula. Bei einem Embryo von 19 mm SSL (31 Tage) wurde ein zweiter Zellschub von Coelomepithel in Richtung auf die Nebennierenanlage beobachtet.
2. Bei Embryonen mit 24 mm SSL (35 Tage) wandern aus der Sympathicusanlage Sympathochromaffinoblasten in die Nebennierenanlage ein.
3. Bei 30 mm SSL (36 Tage) beginnt sich um die Nebennierenanlage eine Kapsel auszubilden.
4. Im 55 mm-Stadium (45 Tage) ist erstmalig eine positive Chromaffinität der Markzellen im Zentrum des Organs nachzuweisen.
5. Zwischen 105 und 120 mm SSL (60 - 65 Tage) beginnt die Gliederung der Nebennierenrinde von außen her mit gleichzeitiger Ausbildung der Zona multiformis und Zona fasciculata.
Die Zellen der späteren Zona multiformis differenzieren sich, nehmen an Größe zu, ihr Zytoplasma wird heller und enthält bereits lichtmikroskopisch erkennbare Lipidtropfen.

Im elektronenmikroskopischen Bild sind Mitochondrien vom Crista-Typ, spärlich mit Ribosomen besetzte Schläuche endoplasmatischen Retikulums, die sich teilweise konzentrisch um Lipoidtropfen gruppen, große Golgi-Felder und freie Ribosomen zu beobachten.

6. Die Zona reticularis erscheint bei Feten von 200 mm SSL (82 - 83 Tage) als schwach ausgebildete Zone.
7. Zwischen 120 und 200 mm SSL (65 - 83 Tage) gruppieren sich die Sympathochromaffinoblasten um die Vena centralis und differenzieren sich in zwei verschiedene Zellarten: große hochprismatische, lichtmikroskopisch hellere Zellen und kleine polygonale Zellen. Beim neugeborenen Lamm ist das Nebennierenmark deutlich in zwei Abschnitte gegliedert: Peripher liegen die großen hochprismatischen Zellen, zentral, um die Vena centralis, die kleinen polygonalen Zellen. Die beiden Zellarten entsprechen den Adrenalin- und Noradrenalin bildenden Zellen des sympathischen Paraganglions. Neben den beiden Chromaffinozyten-Typen treten vereinzelt auch Ganglienzellen auf.
8. Vom 380 mm SSL-Stadium an (120 Tage) bis zur Geburt nimmt die Aktivität der Zellen der Zona multiformis zu, kenntlich an den Veränderungen ihrer Feinstruktur. Mitochondrien vom Crista-, Tubulus- oder vesikulären Typ liegen zuweilen den großen Lipoidtropfen unmittelbar an. Spärlich mit Ribosomen besetzte Schläuche des endoplasmatischen Retikulums umgeben Lipoidtropfen und Mitochondrien, kleine Vesikel agranulären endoplasmatischen Retikulums treten auf.
Das elektronenmikroskopische Bild ähnelt dem anderer steroidbildender Zellen.

9. Die morphologisch belegte Aktivität der Zona multiformis-Zellen der Nebenniere des Schafes um die Geburt entspricht den aus der Literatur bekannten hohen Corticosteroidwerten im Blut um die Zeit der Geburt.

S U M M A R Y

The development of the adrenal gland of 80 embryos, fetuses or newborn sheep had been studied by light and electron microscopy.

1. The anlage of the adrenal cortex appears in embryos with a crown-rump length (CRL) of 13 mm (corresponding to the 25th day of pregnancy), as an invagination of the coelomic epithelium, ventro-lateral of the aorta and medial of the mesonephros. A second proliferation of the coelomic epithelium towards the primordium of the adrenal cortex had been observed in a 19 mm CRL (31 days) embryo.
2. At 24 mm CRL (35 days) sympatho-chromaffinoblasts immigrate from the sympathetic anlage and invade the anlage of the adrenal cortex.
3. At 30 mm CRL (36 days) a fibrous capsule begins to develop around the anlage of the adrenal gland.
4. At 55 mm CRL (45 days) for the first time a positive chromaffine reaction of the medullary cells in the center of the organ occurs.
5. Between 105 and 120 mm CRL (60 - 65 days) the adrenal cortex begins to differentiate from the periphery into the zona multiformis and the zona fasciculata at the same time. The cells of the zona multiformis increase in size, the cytoplasm becomes pale and contains large lipid droplets which are recognizable even by light microscopy.

The electron microscopy reveals the presence of crista type mitochondria and tubules of endoplasmic reticulum occupied with few ribosomes which partly surround the lipid droplets. Also large Golgi fields and free ribosomes are observed.

6. At 200 mm CRL (82 - 83 days) the zona reticularis intimately appears.
7. Between 120 and 200 mm CRL (65 - 83 days) the sympatho-chromaffinoblasts arrange around the vena centralis and differentiate into two different types of cells: light large columnar cells and small polygonal cells. In the newborn lamb the medulla of the adrenal gland is divided into peripheral and central parts. The peripheral part contains large columnar cells while the central part, which surrounds the vena centralis, contains small polygonal cells. These two types of cells correspond to the adrenaline and noradrenaline producing cells of the sympathetic paraganglion. Besides these cells some ganglia cells appear.
8. From 380 mm CRL to birth the activity of the cells in the zona multiformis increases according to the modification of their fine structure. Cristae, tubuli and vesicle type mitochondria are in contact with the lipid droplets. Few ribosomes are present on the tubules of the endoplasmic reticulum which is arranged around the lipid droplets and the mitochondriae.

9. The morphologically proved high activity of the zona multiformis cells of the adrenal gland in sheep before and after birth agrees with the results of other experimental physiological investigations which report high levels of corticoide in the fetal blood during this period.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADAMS, W. M. (1969): The Elective Induction of Labor and Parturition in Cattle.
J. A. M. A., 154: 261 - 265.
2. ALEXANDER, D. P., H. G. BRITTON, V. H. T. JAMES, D. A. NIXON, R. A. PARKER, E. MARELYN WINTOUR and R. D. WRIGHT (1968): Steroid Secretion by the Adrenal Gland of Foetal and Neonatal Sheep.
J. Endocr., 40: 1 - 13.
- 2a. ALY, A. E. und I. RÜSSE (1977): Entwicklung der Nebennierenrinde beim Schaf.
Vortrag auf der Tagung für Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung der Haustiere. Berlin.
3. ANDERSON, A. B. M., C. G. PIERREPOINT, K. GRIFFITHS and A. C. TURNBULL (1970 a): Steroid Metabolism by **Foetal Sheep** Adrenals.
Biochem. J., 118: 1 - 14.
4. ANDERSON, A. B. M., C. G. PIERREPOINT, K. GRIFFITHS and A. C. TURNBULL (1972): Steroid Metabolism in the Adrenals of Foetal Sheep in Relation to Natural and Corticotrophin-Induced Parturition.
J. Reprod. Fert., Suppl. No. 16: 25 - 37.
5. ANDERSON, A. B. M., C. G. PIERREPOINT, K. GRIFFITHS and A. C. TURNBULL (1973): Steroid Investigation in the Developing Sheep Foetus.
In: The Endocrinology of Pregnancy and Parturition. Experimental Studies in the Sheep.
Alpha Omega Alpha Publishing, Cardiff, Wales, U. K.
6. ASHWORTH, C. T., G. J. RACE and H. H. MOLLENHAUER (1958): Study of Functional Activity of Adrenocortical Cells with Electron Microscopy.
Am. J. Pathol., 35: 424 - 436.

7. BACHMANN, R. (1954): Die Nebenniere.
In: Möllendorff: Handbuch der mikroskopischen Anatomie
des Menschen, Bd. VI, Teil 5. Berlin, Springer.
8. BARRETT, S., M. A. BLOCKNEY, J. M. BROWN, I. A. CUMMING,
J. R. GODING, B. J. MOLE and J. M. OBST (1971):
Initiation of the PGF 2 α to the Autotransplanted Ovary.
J. Reprod. Fert., 24: 136 - 137.
9. BASSET, J. M. and G. D. THORBURN (1969): Foetal Plasma
Corticosteroids and the Initiation of Parturition
in Sheep.
J. Endocr., 44: 285 - 286.
10. BENESCH, F. (1952): Lehrbuch der tierärztlichen Geburts-
hilfe und Gynäkologie.
München, Urban & Schwarzenberg.
11. BENIRSCHKE, K. and R. RICHART (1964): Observation
on the Fetal Adrenals of Marmoset Monkeys.
Endocrinology 74: 282 - 387.
12. BJERSING, L. (1967 a): On the Ultrastructure of
Follicles and Isolated Follicular Granulosa Cells
of Porcine Ovary.
Z. Zellforsch., 82: 173 - 186.
13. BJERSING, L. (1967 b): On the Ultrastructure of
Granulosa Lutein Cells in Porcine Corpus Luteum,
With Special Reference to Endoplasmic Reticulum
and Steroid Hormone Synthesis.
Z. Zellforsch., 82: 187 - 211.
14. BLACK, V. H. (1970): The Development of Smooth-Surfaced
Endoplasmic Reticulum in Adrenal Cortical Cells of
Fetal Guinea Pigs.
Am. J. Anat., 135: 381 - 418.

15. BLACK, V. H. (1972): Formation of Peroxisomelike Granules in Fetal and Adult Adrenal Cortical Cells of Guinea Pigs.
Anat. Rec., 172: 271 - 272.
16. BLOCH, E., B. TISSENBAUM, B. L. RUBIN and H. W. DEANE (1962): Δ^5 -3-Hydroxy-Steroid Dehydrogenase Activity in Human Fetal Adrenals.
Endocrinology, 71: 629 - 632.
17. BROMAN, T. (1927): Normale und abnormale Entwicklung des Menschen.
Wiesbaden, Bergmann.
18. BURDON, K. L. (1947): Textbook of Microbiology.
3rd. Ed. New York, Macmillan.
19. CALDWELL, B. V., F. J. AULETTA, J. W. GORDON and L. SPEROFF (1972): Further Studies on the Role of Prostaglandins in Reproductive Physiology.
IIIrd. Conf. on Prostaglandins in Fertility Control, Stockholm: 217 - 233.
20. CHESTER JONES, I., I. G. JARRETT, G. P. VINSON and K. POTTER (1964): Adrenocorticosteroid Production of Foetal Sheep Near Term.
J. Endocrin., 29: 211 - 212.
21. COMLINE, R. S., M. SILVER and I. A. SILVER (1970): Effect of Foetal Hypophysectomy on Catecholamine Levels in the Lamb Adrenal During Prolonged Gestation.
Nature, 225: 739 - 740.

22. COMLINE, R. S., P. W. NATHANIELOZ, R. B. POSEY
and M. SILVER (1970): Cortison Turnover in the
Sheep Foetus Immediately Prior to Parturition.
J. Physiol., 210: 141 - 142.
23. COMLINE, R. S., P. W. NATHANIELOZ and M. SILVER
(1973): Foetal Cortisol Production and Parturition
in the Sheep.
In: The Endocrinology of Pregnancy and Parturition.
Experimental Studies in the Sheep.
Alpha Omega Alpha Publishing.
24. DAVIES, S. (1937): The Development of the Adrenal Gland
of the Cat.
J. Micr. Sci., 80: 81 - 98.
25. DAWSON, I. M. P., J. PRYSE-DAVIES and I. M. SNAPE
(1961): The Distribution of 6 Enzyme Systems and
of Lipid in the Human and Rat Adrenal Cortex
Before and After Administration of Steroid and
ACTH with Comments on the Distribution in Human
Foetusses and in Some Natural Disease Condition.
J. Path. Bact., 81: 181 - 195.
26. DEANE, H. W. (1958): Intercellular Lipides: Their
Detection and Significance.
In: Palay Frontiers in Cytology: 227 - 263.
New Haven, Yale University Press.
27. DELAMARE, G. (1904): Glandes Surrenales.
In: Traite á Ant. Hum. Par Poirier et Champy,
T. V. II. F., P: 1433- 1483.

28. DÖCKE (1975): Veterinärmedizinische Endokrinologie.
Stuttgart, Gustav Fischer Verlag.
29. DROST, M. und L. W. HOLM (1968): Prolonged Gestation
in Ewes After Foetal Adrenalectomy.
J. Endocr., 40: 293 - 296.
30. DROST, M., L. F. KUMAGAI und MARGART GUZMAN (1973):
Sequential Foetal-Maternal Plasma Cortisol Levels
in Sheep.
J. Endocr., 56: 483 - 492.
31. DZERZINSKI, V. (1910): Entwicklung der Nebenniere.
Histogenese, Ontogenese und Phylogenese.
Med. Diss. Moskva (russ.).
32. ENDERS, A. C., S. SCHLAFKE and R. WARREN (1966):
Cytology of the Fetal Zone of the Adrenal Gland
of the Armadillo.
Anat. Rec., 154: 807 - 822.
33. EVANS, H. E. and W. O. SACK (1973): Prenatal
Development of Domestic and Laboratory Mammals:
Growth Curves, External Features and Selected
References.
Anat., Histol., Embryol., 2: 11 - 45.
34. FYLLING, P. (1971): Premature Parturition Following
Dexamethasone Administration to Pregnant Ewes.
Acta Endocr., 66: 289 - 295.
35. GANONG, W. F. (1972): Medizinische Physiologie.
Berlin, Heidelberg, New York, Springer.

36. GONZALO-SANZ, L. (1964): Studies on the Regeneration and Reparation of the Adrenal Cortex.
Acta Anat., 58: 72 - 89.
37. GOORMAGHTIGH, N. (1921): Organogenèse et Histogenèse de la Capsule Surrénale et du Plexus Coeliaque.
Archives de Biol., 31: 83 - 172.
38. GOTTSCHAU, M. (1883): Struktur und embryonale Entwicklung der Nebennieren bei Säugetieren.
Arch. Anat. Physiol., Lpz. Anatom Abt.: 412 - 458.
39. GROSSER und ORTMANN (1970): Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen.
Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
40. GRUENWALD, P. (1942): Common Traits in Development and Structure of the Organs Originating From the Coelomic Wall.
J. Morphol., 70: 353 - 387.
41. HADHAZY, C., G. LEIKES und L. KARMAZSIN (1954):
Postnataler Umbau der Nebennierenrinde.
Acta morphol. hung., 4: 209 - 215.
42. HAEBER, H. D. (1965): Zur Regeneration des Nebennierenrindenparenchyms beim Meerschweinchen nach sog. 2/4-Resektion der Nebennierenrinde.
Endokrinologie 48: 255 - 265.
43. HAGER, G. (1965): Zur Histo- und Morphogenese der Nebennieren des Rinderfetus.
Zbl. Veterinärmed., A 12: 57 - 114.

44. HAGER, G. und W. HEINKE (1966): Funktionsentwicklung der Nebenniere beim Rind.
1. Histochemische Untersuchungen zum Auftreten der Markhormone.
Acta histochem., 25: 141 - 150.
45. HALLIDAY, R. und H. R. L. BUTTLE (1968): The Effects of Cortisone Acetate on the Length of the Gestation Period and the Survival of Foetal Scottish Blackface Lambs.
J. Endocr., 41: 447 - 448.
46. HAMMAR, J. A. (1925): Beiträge zur Konstitutions-anatomie. VIII. Methode, die Menge des Marks, der Rinde und der Rindenzonen sowie die Menge und Verteilung der Lipide der menschlichen Nebenniere zahlenmäßig festzustellen.
Z. mikrosk.-anat. Forsch., 1: 85 - 190.
47. HAMMOND, W. S. and C. L. YNTEMA (1947): Depletions in the Thoracolumbar Sympathetic System Following Removal of Neural Crest in the Chick.
J. Comp. Neurol., 86: 237 - 265.
48. HEINKE, W. und G. HAGER (1966): Funktionsentwicklung der Nebenniere beim Rind.
II. Mitteilung: Enzymhistochemische Untersuchungen.
Acta histochem., 24: 337 - 344.
49. HEINKE, W. und G. HAGER (1966): Der Einfluß der Fixierung auf den histochemischen Nachweis der Catecholamine im Paraffinschnitt.
Acta histochem. Bd. 25: 251 - 266.

50. HETT, J. (1925): Ein Beitrag zur Histogenese der menschlichen Nebenniere.
Z. mikrosk.-anat. Forsch., 3: 179 - 282.
51. HILL, O. W. C. (1930): Observations on the Growth of the Suprarenal Cortex.
J. Anat., 64: 479 - 502.
52. HILLARP, N. and B. HÖKFELT (1955): Histochemical Demonstration of Noradrenaline and Adrenaline in the Adrenal Medulla.
J. Histochem. Cytochem. 3: 1 - 5.
53. HIROKAWA, N. and H. ISHIKAWA (1974): Electron Microscopic Observation on Postnatal Development of the X-Zone in Mouse Adrenal Cortex.
Z. anat. Entwickl.-Gesch., 144: 85 - 100.
54. IDELMANN, S. (1970): Ultrastructure of Mammalian Adrenal Cortex.
Int. Rev. Cytology, 27: 181 - 201.
55. JÖCHLE, W., W. BROWN, M. A. HIDALGO and J. SICKLES (1970): Mechanism of Parturition in Cattle and Swine: Effect of Synthetic Corticosteroids.
Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 16: Referat Nr. 66.
56. JANOSIK, J. H. (1883): Bemerkungen über die Entwicklung der Nebennieren.
Arch. mikrosk. Anat., 22: 738 - 756.
57. JIRÁSEK, J. E. und Z. LOJDA (1964): Ein histochemischer Beitrag zur Entwicklung der Nebennierenrinde menschlicher Embryonen und Feten.
Acta histochem., 18: 65 - 77.

58. JOHANNISSON, E. (1968): The Foetal Adrenal Cortex in the Human. Its Ultrastructure at Different Stages of Development and in Different Functional States. Acta Endocr., Suppl. 130, 58: 29 - 106.
59. KADIOGLU, D. and R. G. HARRISON (1971): The Functional Relationships of Mitochondria in the Rat Adrenal Cortex. J. Anat. 110, 2: 283 - 296.
60. KAHRI, A. I., M. SALMENPRÄ and A. SAURE (1976): Effects of 5-Bromodeoxyuridine on the ACTH-Dependent Mitochondrial Biogenesis in Cortical Cells of Fetal Rat Adrenals in Tissue Culture. J. Cell Biol., 71: 951 - 956.
61. KATZNELSON, Z. S. (1964 a): Adrenaline and Noradrenaline Cells in Pig Adrenals. Dokl. Akad. Nauk. SSSR 155: 1182 - 1183.
62. KATZNELSON, Z. S. (1965): Zur Frühentwicklung der Nebenniere des Schweines. Z. mikrosk.-anat. Forsch., 73: 187 - 199.
63. KATZNELSON, Z. S. (1966 a): Späthistogenese der Nebenniere des Schweines. Z. mikrosk.-anat. Forsch., 74: 193 - 208.
64. KATZNELSON, Z. S. (1966 b): Die Entwicklung der Nebenniere des Rindes. Z. mikrosk.-anat. Forsch., 75/3: 245 - 269.
65. KARG, H., S. BÖHM, O. GÜNZLER und S. MÜLLER (1971): Erfahrungen über die Geburtseinleitung beim Rind mit Glucocorticoiden. Dt. Tierärztl. Wschr. 78: 35 - 39.

66. KEENE, M. F. L. and E. E. HEWER (1927): The Development of the Human Suprarenal Gland.
J. Anat. 61: 302 - 324.
67. KEIBEL, F. (1897): Normentafeln zur Entwicklungs-
geschichte der Wirbeltiere.
1. Heft.
Jena, Gustav Fischer.
68. KLEIN, U. und J. KRACHT (1958): Über Hormonbildungs-
stätten im Nebennierenmark.
Endokrinologie 35: 259 - 308.
69. KOHNO, S. (1925): Zur vergleichenden Histologie und
Embryologie der Nebenniere der Säuger und des
Menschen.
Z. Anat., 77: 419 - 480.
70. KRUMINIJA, U. J. (1959): Embryonale Entwicklung der
Nebenniere des Menschen und einiger Säugetiere.
Med. Diss. Riga.
71. LANGMAN, J. (1972): Medizinische Embryologie.
Die normale menschliche Entwicklung und ihre
Fehlbildungen.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
72. LEVER, J. D. (1955): Adreno-Cortical Histogenesis
in the Rat: With Observation on Lipid and
Ascorbic Acid Distribution.
J. Anat., 89, 3: 293 - 300.
73. LEVER, J. D. (1955): Electron Microscopic Observation
on the Adrenal Cortex.
Amer. J. Anat., 97: 409 - 429

74. LIGGINS, G. C., P. C. KENNEDY and L. W. HOLM
(1967): Failure of Initiation of Parturition After
Electrocoagulation of the Pituitary of the Foetal
Lamb.
Am. J. Obstet. Gynec., 98: 1080 - 1096.
75. LIGGINS, G. C. (1968): Premature Parturition After
Infusion of Corticotrophin or Cortisol into
Foetal Lamb.
J. Endocr., 42: 323 - 329.
76. LIGGINS, G. C., S. A. GRIEVES, J. Z. KENDALL and
B. S. KNOX (1972): The Physiological Roles of
Progesterone, Oestradiol-17 B and Prostaglandin
F 2 Alpha in the Control of Ovine Parturition.
J. Reprod. Fert., Suppl. 16: 85 - 103.
77. LUCKET, W. P. and G. L. SCOTT (1968): Fine Structural
Observation on the Fetal Adrenal Gland of Rhesus
Monkey (*Macaca mulatta*).
Anat. Rec., 166: 387 - 392.
78. LUFT, J. and O. HECHTER (1957): An Electron Microscopic
Correlation With Function in the Isolated Perfused
Cow Adrenal. Preliminary Observation.
J. Biophys. Biochem. Cytol., 3: 615 - 620.
79. LUSE, S. (1967): The Adrenal Cortex.
In: Eisenstein A. B. Ed.
Little, Brown & Co.
80. McCracken, J. A., J. C. CARLSON, M. E. GLEW, I. R. GODING,
T. D. BAIRD, K. GREEN and B. SAMUELSSON (1972):
Prostaglandine F 2 Alpha Identified as a Luteolytic
Hormone in Sheep.
Nature-New Biology 238: 129 - 134.

81. McNUTT, N. S. and A. L. JONES (1970): Observation on the Ultrastructure of Cytodifferentiation in the Human Fetal Adrenal Cortex.
Invest. 22/6: 513 - 527.
82. MERRY, B. J. (1975): Mitochondrial Structure in the Rat Adrenal Cortex.
J. Anat., 119: 611 - 618.
83. MIHALKOVICS, G. (1885): Untersuchungen über die Entwicklung des Harn- und Geschlechtsapparates der Amnioten.
III. Die Geschlechtsdrüsen.
Internat. Mschr. Anat. Physiol., 2: 387 - 433.
84. MITCHELL, R. M. (1948): Histological Changes and Mitotic Activity in the Rat Adrenal During Postnatal Development.
Anat. Rec., 101: 161 - 185.
85. MOERI, E. (1951): Les Surrénales chez le Foetus, le Nouveauné, le Nourrisson et l'Enfant.
Acta Endocr., 8: 259 - 331.
86. MOSER, H. G. and K. BENIRSCHKE (1962): Fetal Zone of the Adrenal Gland in the Nine-Banded Armadillo (*Dasypus novemcinctus*).
Anat. Rec., 143: 47 - 59.
87. MÜNTENER, M. und K. THEILER (1974): Die Entwicklung der Nebennieren der Maus.
II. Postnatale Entwicklung.
Z. Anat. Entwickl.-Gesch., 144: 205 - 214.

88. NAWAR, G. (1956): Experimental Analysis of the Origin of the Autonomic Ganglia in the Chick Embryo.
Am. J. Anat., 99: 473 - 506.
89. NEHLIS, J. (1958): Morphologische Studien an Nebennieren von Pferden verschiedener Altersklassen.
Z. mikrosk.-anat. Forsch., 46: 498 - 547.
90. NICANDER, L. (1952): Histological and Histochemical Studies on the Adrenal Cortex of Domestic and Laboratory Animals.
Acta Anat., 14 Suppl. 16: 1- 88.
91. NISHIKAWA, M., I. MURONE and T. SATO (1963): Electron Microscopic Investigation of the Adrenal Cortex.
Endocrinology 72: 197 - 209.
92. PANKRATZ, D. S. (1931): The Development of the Suprarenal Gland in the Albinorat With a Consideration of its Possible Relation to the Origin of Foetal Movements.
Anat. Rec., 49: 31 - 49.
93. PETER, K. (1938): Die Nebennieren.
In: Handbuch der Anatomie des Kindes.
Ed. Peter, Wethel und Heiderich, Bd. 2,
München, Bergmann.
94. PICARD, D. et J. VIFRY (1946): Cytophysiologie de la Cellula Medullo-Surrénalienne.
Arch. Biol. (Liège), 75: 453 - 490.
95. PRICE, D. and E. ORFIZ (1967): The Role of Fetal Androgen in Sex Differentiation in Mammals.
In: Organogenesis. R. L. Dehaan and H. Ursprung
Eds.: 629 - 652.
New York, Holt, Rinehart and Winston.

96. POLL, H. (1906): Die vergleichende Entwicklung der Nebennierensysteme der Wirbeltiere.
In: Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere Bd. 3 Teil 1.
Jena, Fischer.
97. POLITZER, G. (1936): Über die Entwicklung der Nebennierenrinde beim Menschen.
Z. anat. Entwickl.-Gesch., 106: 40 - 48.
98. REYNOLDS, E. S. (1963): The Use of Lead Citrate at High PH as an Electron-Opaque Stain in Electron Microscopy.
J. Cell Biol., 17: 208 - 212.
99. RHODIN, J. A. G. (1971): The Ultrastructure of the Adrenal Cortex of the Rat Normal and Experimental.
J. Ultrastruct. Res., 34: 28 - 71.
100. ROAF, R. (1935): A Study of the Adrenal Cortex of the Rabbit.
J. Anat., 70: 126 - 135.
101. ROSS, M. H. (1962): Annulate Lamellae in the Adrenal Cortex of the Fetal Rat.
J. Ultrastruct. Res., 7: 373 - 382.
102. ROSS, M. H. (1962): Electron Microscopy of the Human Foetal Adrenal.
In: The Human Adrenal Cortex. A. H. Currie, T. Symington and J. K. Grant Eds.: 558 - 569.
Baltimore, The Williams & Wilkins Co.

103. ROSSI, F., G. PESCIOTTO und E. REALE (1951):
La Localizzazione Isochimica della Fosfatasi
Alcalina e le sue Variazioni nel Corso dello
Sviluppo Prenatale dell' uomo.
Z. anat. Entwickl.-Gesch., 115: 500 - 528.
104. ROTTER, W. (1949): Die Entwicklung der fetalen und
kindlichen Nebennierenrinde.
Virch. Arch., 316: 590 - 618.
105. SCHWARZ, W., H. J. MERKER und G. K. SUCHOWSKY
(1962): Elektronenmikroskopische Untersuchungen
über die Wirkung von ACTH und Stress auf die
Nebennierenrinde der Ratte.
Arch. Pathol. Anat. Physiol., 335: 165 - 179.
106. SEDOVA, E. V. (1974): The Fetal Cortex and the X-Zone
in the Adrenal Gland of Some Mammals (russ.).
Ark. Anat. Histol. Embriol., 66/5: 77 - 82.
107. SEMASKEWIC, G. M. (1962): Zur Eigenschaft der Zellen,
die in die interrenale Nebennierenanlage des mensch-
lichen Embryo eindringen.
Arbeiten Med. Hochschule Rostov/Don, 17: 347 - 351.
108. SOULIÉ, A. (1903 a): Recherches sur le Developpement des
Capsules Surrénales chez les Vertébrés Supérieurs.
J. Anat. Physiol., 39: 197 - 293.
109. SMOLLIICH, A. (1967): Lokalisation der Adrenalin- und
Noradrenalinbildungsstätten im Nebennierenmark
einiger Haustiere.
Z. f. mikrosk.-anat. Forsch., 77: 73 - 89.

110. STARCK, D. (1975): Embryologie: Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
111. STREETER, G. L. (1945):
Carnegie Contrib. Embryol., 31: 27 - 63.
(zit. nach HAGER 1965)
112. SUCHESTON, M. E. and M. S. CANNON (1968 a): Development of Zonular Patterns in the Human Adrenal Gland.
J. Morph., 126: 477 - 492.
113. SUCHESTON, M. E. and M. S. CANNON (1968): Nomenclature of a Developmental Zone of the Adrenal Cortex of Mammals.
Gen. Comp. Endocr., 11: 603 - 607.
114. SUYAMA, A. T., J. A. LONG and J. RAMACHANDRAN (1977): Ultrastructure Changes Induced by ACTH in Normal Adrenocortical Cells in Culture.
J. Cell Biol., 72: 757 - 763.
115. THEILER, K. und M. MÜNTENER (1974): Die Entwicklung der Nebennieren der Maus.
I. Pränatale Entwicklung.
Z. anat. Entwickl.-Gesch., 114: 195 - 203.
116. THURLEY, D. C. (1972): Prenatal Growth of the Adrenal Gland in Sheep.
New Zealand Vet. J., 20: 177 - 179.
117. TONUTTI, E. (1944): Die X-Zonen-Erscheinung der Nebenniere als regressive Transformation des Rindenorgans. Widerlegung ihrer androgenen Bedeutung.
Z. Zellforsch., 33: 336 - 357.

118. UOTILA, U. U. (1940): The Early Embryological Development of the Fetal Permanent Adrenal Cortex in Man.
Anat. Rec., 76: 183 - 202.
119. VAN RENDESBURG, S. J. (1967): Gestation in Sheep After Foetal Adrenalectomy and Cortisol Acetate Administration.
J. Endocr., 38: 83 - 84.
120. VELICAN, G. (1948): La Zone Transitoire de la Cortico-Surrénale Humaine.
Arch. Anat. Micro. Morph. Exp.- 37/2: 73 - 71
121. VITRY, G. (1964): Histochemie des Catecholamines dans le Médullo-Surrénale.
Ann. Histochem., 9 Suppl. 1: 149 - 167.
122. WARING, H. (1935): The Development of the Adrenal Gland of the Mouse.
Quart. J. Micr. Sci., 78: 329 - 366.
123. WEYMANN, M. F. (1922): The Beginning and Development of Function in the Suprarenal Medulla of Pig Embryo.
Anat. Rec., 24: 299 - 313.
124. WHEATLEY, D. N. (1968): Mitochondrial Tubules in the Rat Adrenal Cortex.
J. Anat., 103: 151 - 154.
125. WHITEHEAD, R. H. (1903 a): The Histogenesis of the Adrenal in the Pig.
Amer. J. Anat., 2: 349 - 360.
126. WIESEL, J. (1901): Nebenniere des Schweines, besonders der Marksubstanz.
Anat. Hefte, 16: 115 - 150.

127. WINTERS, L. M., W. W. GREEN and R. E. CORNSTOCK (1953):
Prenatal Development of the Bovine.
University of Minnesota - Agricultural Experimental
Station: 1 - 44.
128. WOLYNSKA, M. (1958): Rozwoj Plodowy Nadnercza Czlowieka.
Folia morphol., 7: 35 - 51.
129. YAMORI, T., S. MATSURA and S. SAKAMOTO (1961):
An Electron-Microscopic Study of the Normal and
Stimulated Adrenal Cortex in the Rat.
Z. Zellforsch. Makroskop. Anat., 55: 179 - 199.
130. YNTEMA, C. L. and W. S. HAMMOND (1947): The Development
of the Autonomic Nervous System.
Biol. Rev., 22: 344 - 359.
131. ZIETZSCHMANN-KRÖLLING (1955): Lehrbuch der Entwicklungs-
geschichte der Haustiere.
Berlin und Hamburg. Paul Parey.
132. ZINTZSCH, I. und G. GUTTE (1976): Das subkapsuläre
Blastem der Nebennierenrinde des Schweines
(*Sus scrofa domestica*) nach kontinuierlicher ACTH-
Langzeitapplikation.
Anat. Anz., 140: 282 - 285.

ANHANG:

ABBILDUNGEN

Abkürzungen in den Abbildungen

A	= Aorta
BM	= Basalmembran
C	= Coelom
Coe	= Coelothel
D	= Desmosom
ER	= agranuläres ER
Ez	= Endothelzelle
G	= Golgi-Feld
Go	= Gonade
GER	= granuläres ER
Isp	= Interzellulär-Spalte
K	= Kapsel
Ka	= Kapillare
L	= Leber
Li	= Lipoidtropfen
M	= Mesenterium
Mt	= Mitochondrien
N	= Nachniere
Nn	= Nervenfasern
NN	= Nebenniere
NNA	= Nebennieren-Anlage
NNM	= Nebennierenmark
NNR	= Nebennierenrinde
Nu	= Nukleus
Rz	= Rindenzellen
S	= Bindegewebssepten der Kapsel
SCB	= Sympathochromaffinoblasten
U	= Urniere
UGl	= Urnieren-Glomerulus
UK	= Urnieren-Kanälchen
VC	= Vena centralis
Wo	= Wolffscher Gang
WK	= Wirbelkörper
Zm	= Zona multiformis
Zf	= Zona fasciculata
Zr	= Zona reticularis

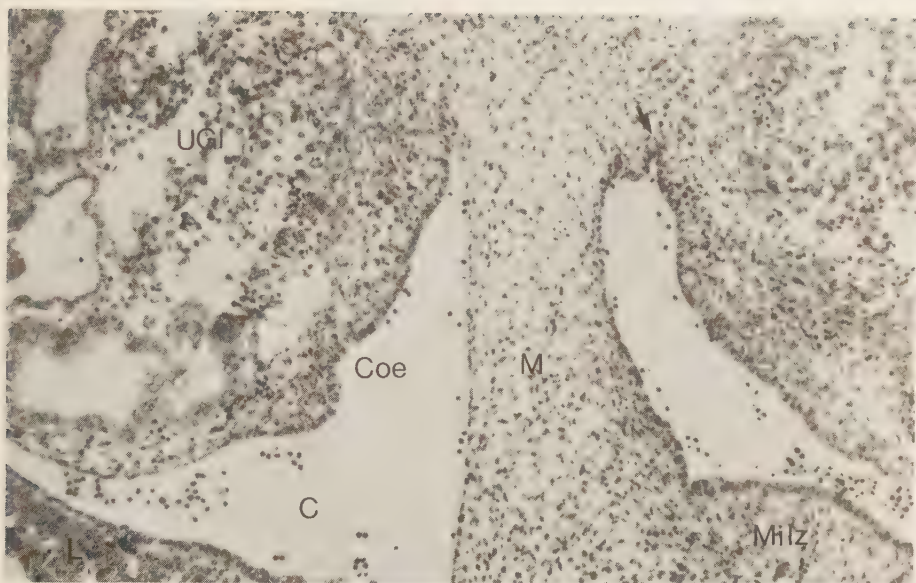


Abb. 1: Erste Anlage der NN (↑) medial der Urnierenglomerula bei einem Schafembryo von 13 mm SSL (25 Tg.). Azanfärbung, x 180

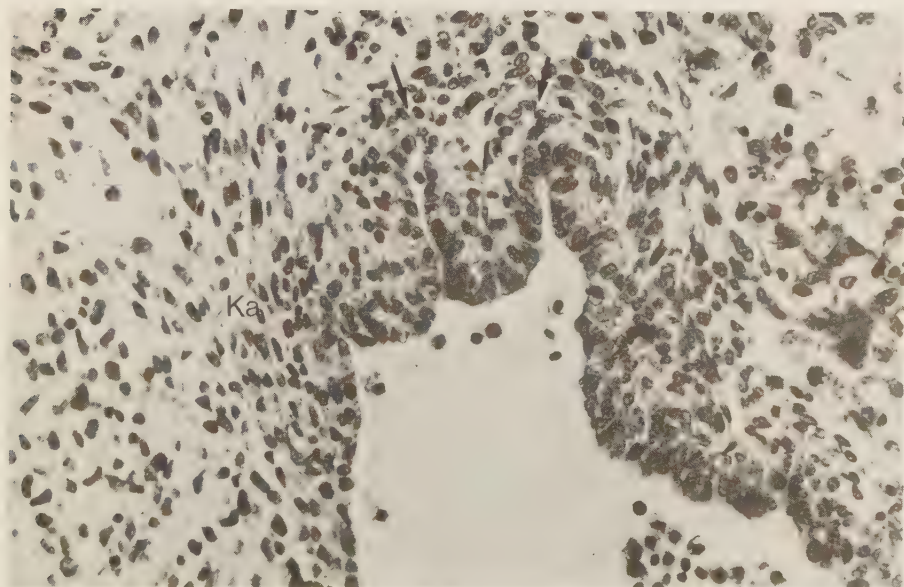


Abb. 2: Einwucherung von Coelothel (↑) in das darunter liegende Mesenchympolster bei einem Embryo von 13 mm SSL (25 Tg.). Azanfärbung, x 180

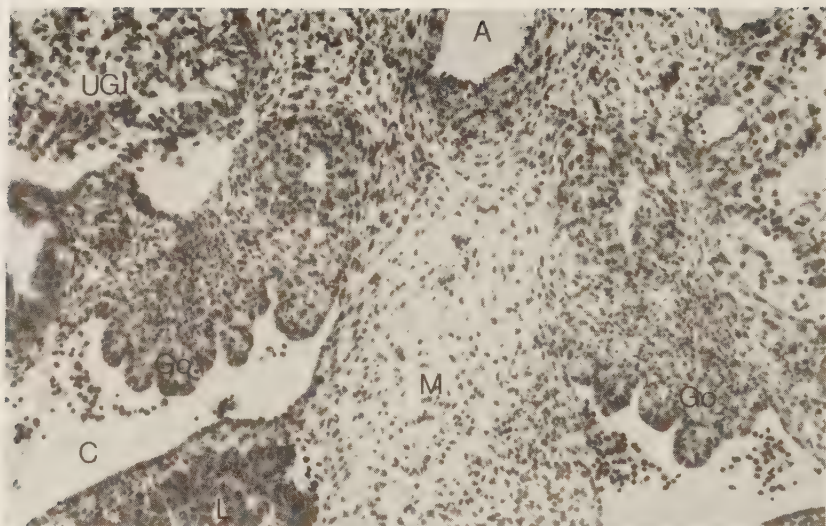


Abb. 3: NN-Anlagen bei einem Embryo von 15 mm SSL (27 Tg.).
Ventral davon die Gonaden-Anlage. Azanfärbung, x 180

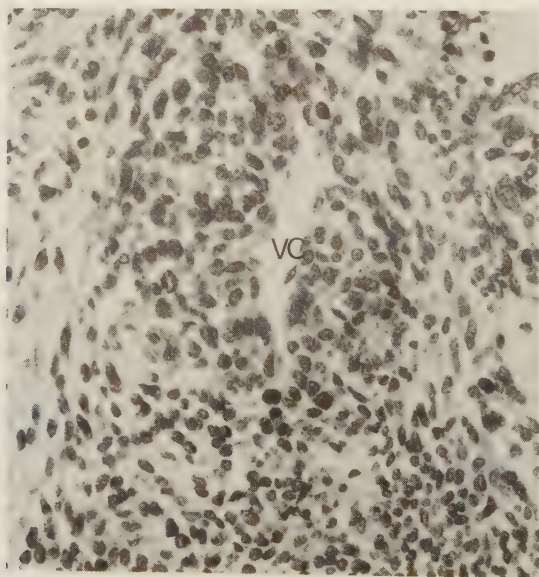


Abb. 4: Linke NN-Anlage mit deutlich ausgebildeter Vena centralis.
(15 mm SSL, 27 Tg.). Azanfärbung, x 450

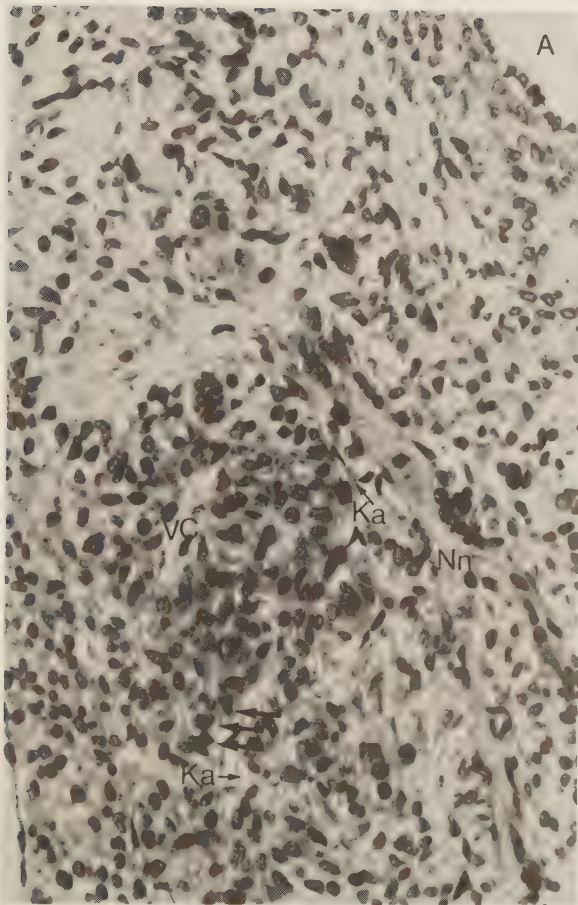


Abb. 5: Kontakt der von dorso-medial kommenden Sympathicus-Nervenfasern mit der NN-Anlage bei einem Embryo von 17 mm SSL (28 Tg.). Anordnung der NN-Zellen entlang der Kapillaren (←). HE-Färbung, x 450

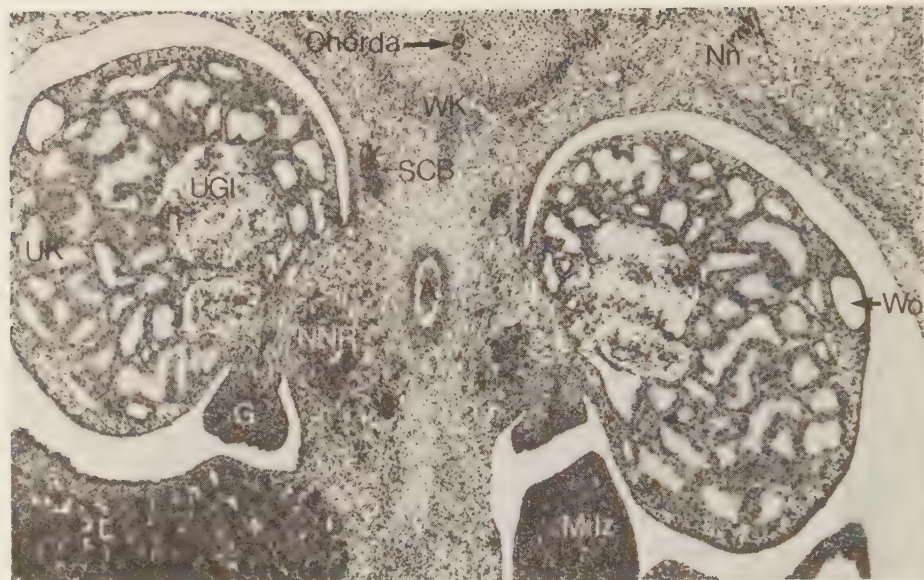


Abb. 6: Übersicht über die topographischen Verhältnisse auf der Höhe der NN-Anlage bei einem Embryo von 19 mm SSL (31 Tg.). HE-Färbung, x 75

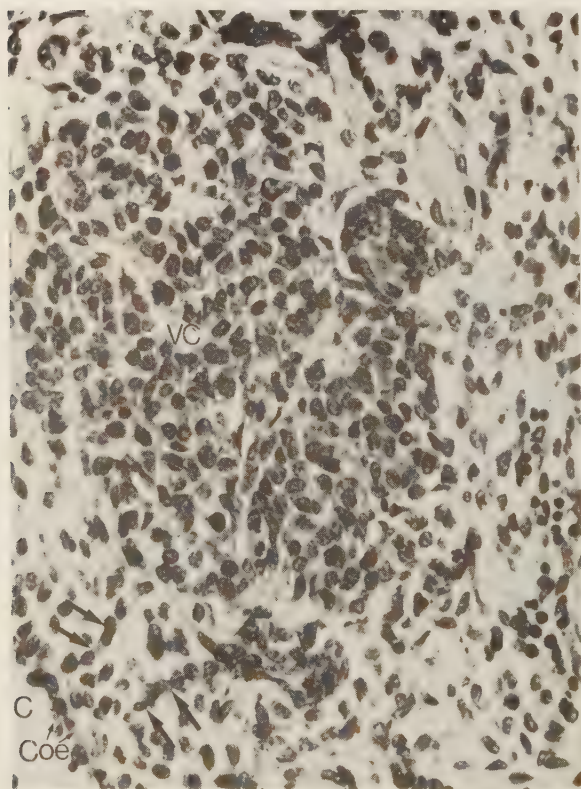


Abb. 7: Wanderung von Coelothelzellen in Richtung auf die NN-Anlage (→) bei einem Embryo von 19 mm SSL (31 Tg.). HE-Färbung, x 450

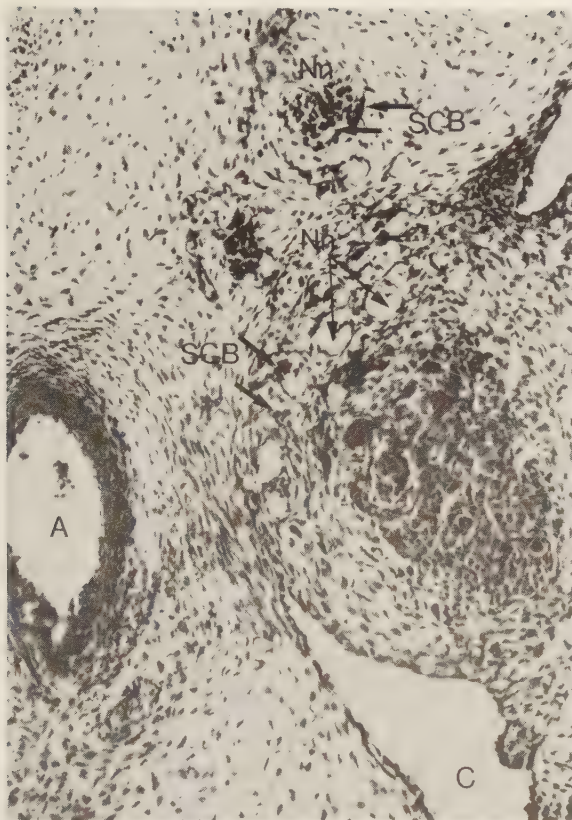


Abb. 8: Eindringen von Sympathochromaffinoblasten entlang der Nervenfasern in die NN-Anlage von dorsal und medial bei einem Embryo von 25 mm SSL (34 Tg.). Azanfärbung, x 180

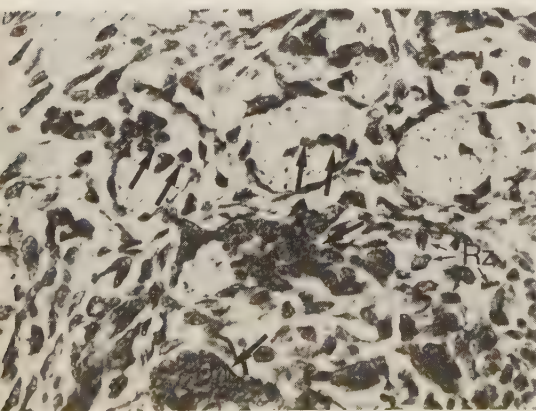


Abb. 9: Sympathochromaffinoblasten in Nervenfaserbündeln an (⇓) und als Markballen in der NN-Anlage (⇑). Embryo 25 mm SSL, 34 Tg. Azanfärbung, x 450

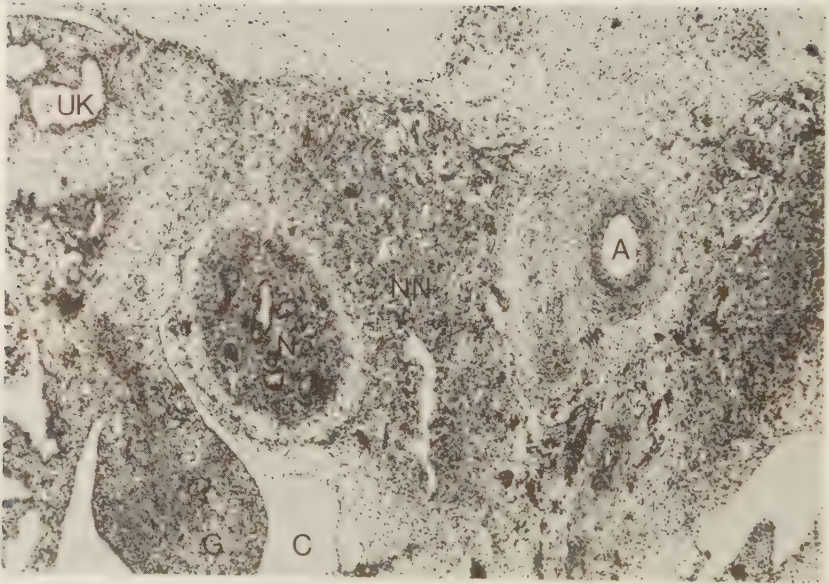


Abb. 10: Nebennierenanlage bei einem Schaffetus von 30 mm SSL
(36 Tg.). Azanfärbung, x 75

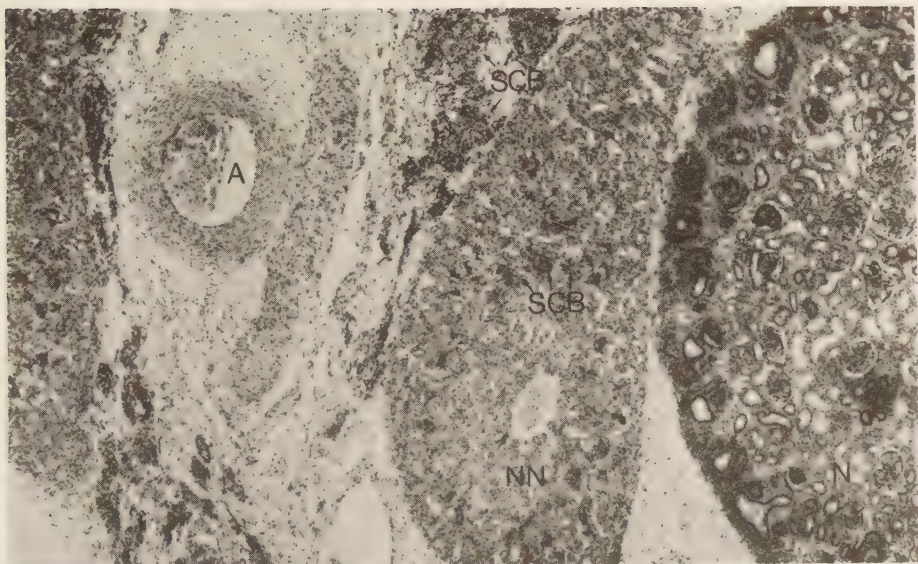


Abb. 11: Nebennierenanlage eines Schaffetus von 48 mm SSL (43 Tg.) mit einwandernden Sympathochromaffinoblastengruppen. HE-Färbung, x 75

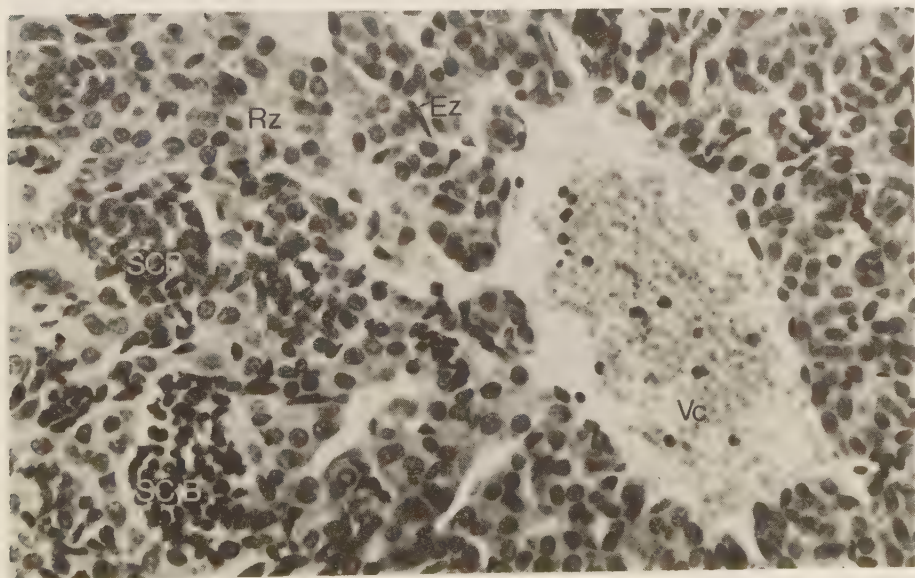


Abb. 12: Markballen zwischen Rindenzellen in der Nähe der Vena centralis. Embryo 48 mm SSL (43 Tg.). HE-Färbung, x 450

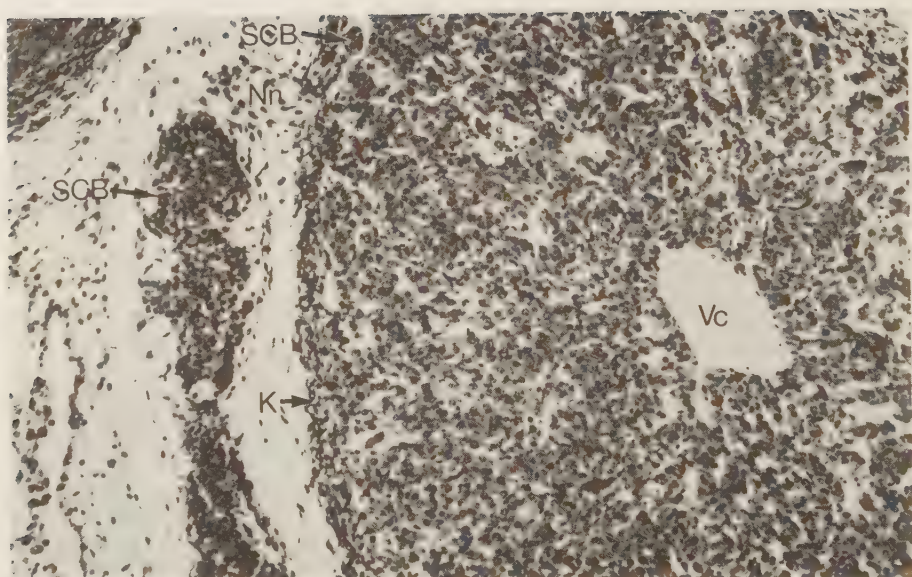


Abb. 13: Eindringen von Nervenfasern in die Nebennierenanlage bei einem Fetus von 80 mm SSL (52 Tg.). Medial der NN Gruppen von Sympathochromaffinoblasten. Azanfärbung, x 180

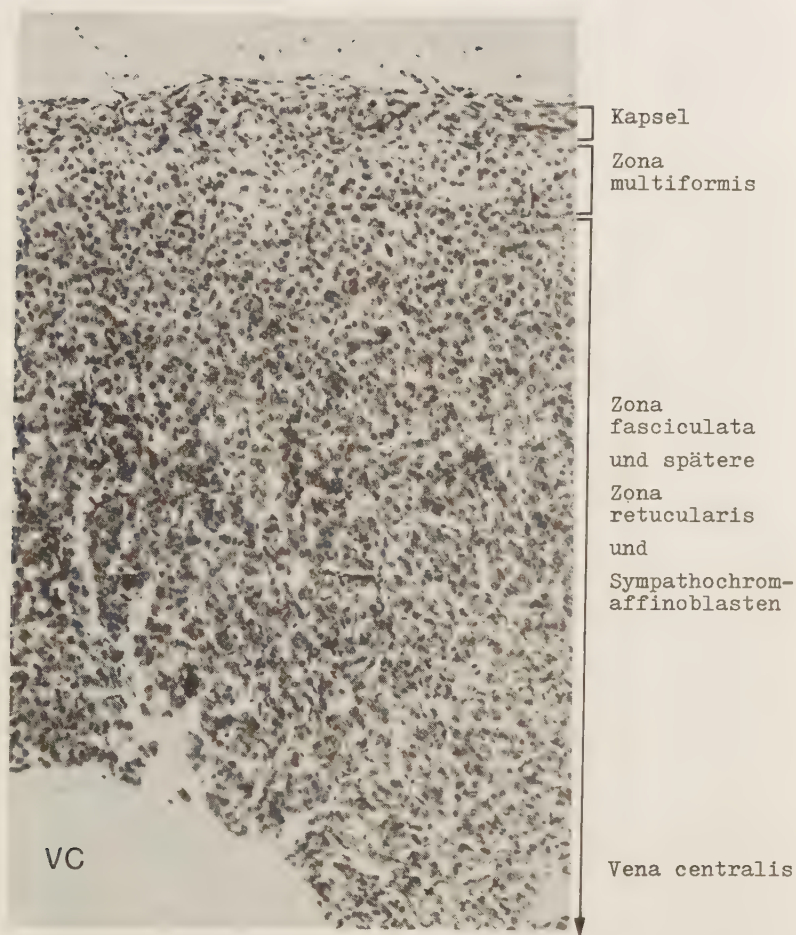


Abb. 14: Übersicht über die Nebennierenanlage eines Fetus von 120 mm SSL (62 Tg.). Azanfärbung, x 180



Abb. 15: Zona multiformis in der Nebennierenanlage eines Schaffetus von 105 mm SBL (60 Tg.). Semidünnschnitt, Methylblau-Safraninfärbung, x 450

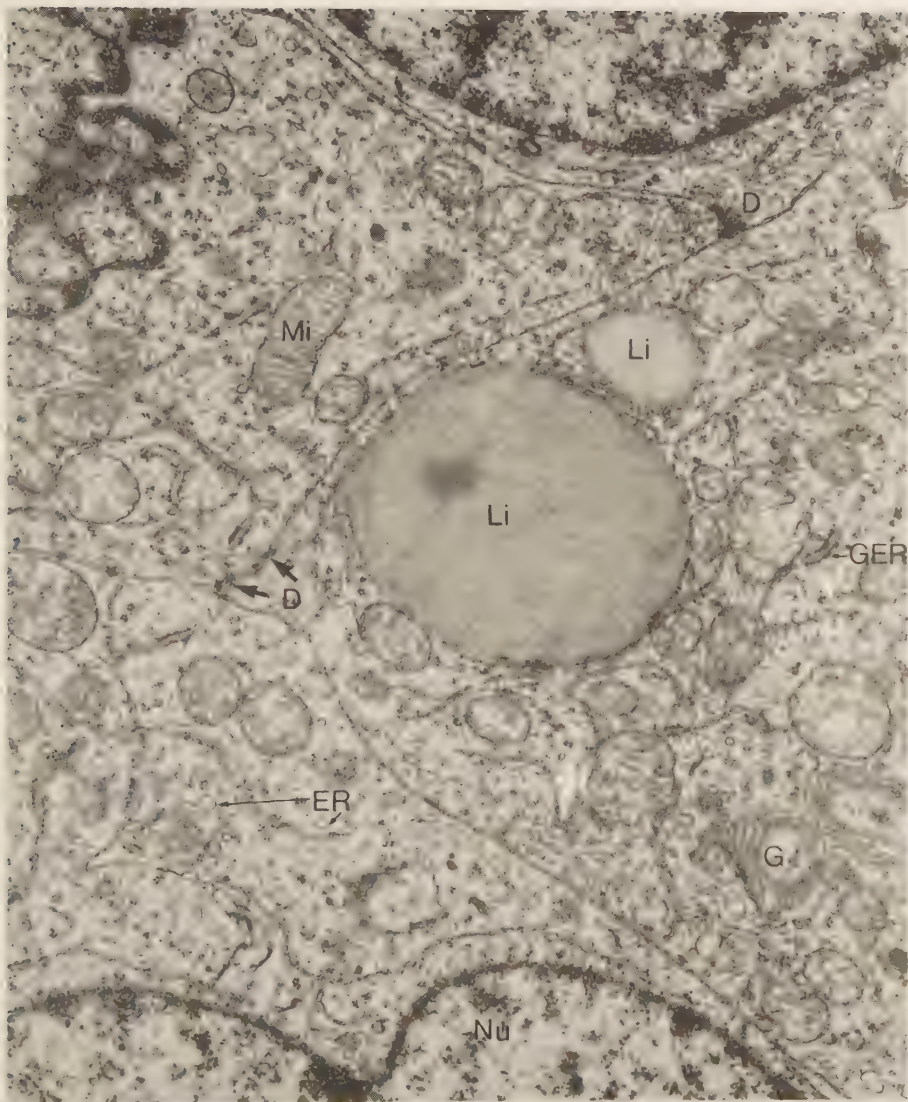


Abb. 16: Zona-multiformis-Zellen mit Lipoidtropfen, die vom endoplasmatischen Retikulum und Mitochondrien umgeben sind. Schafembryo 105 mm SSL (60 Tg.). x 30 000

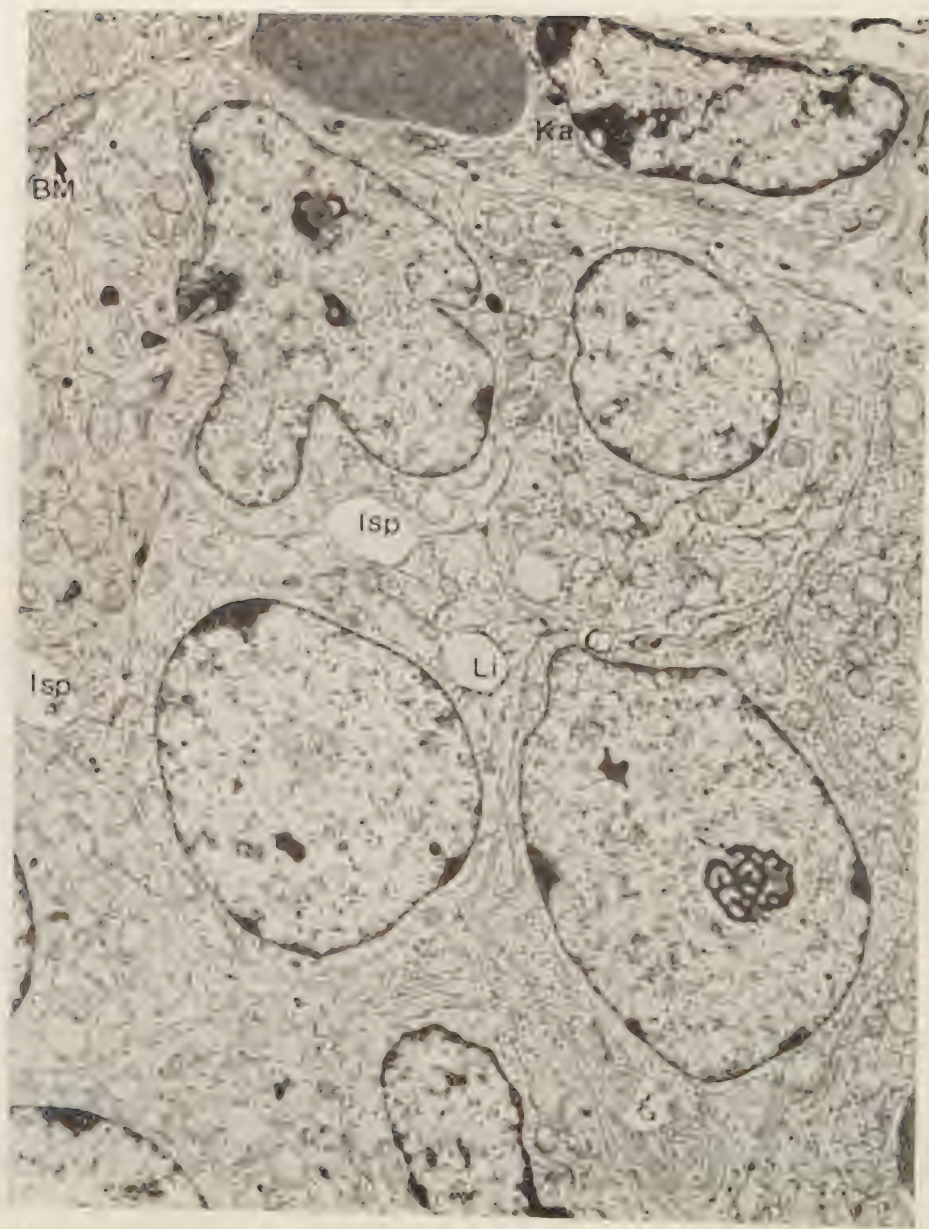


Abb. 17: Zellen der Zona multiformis an einer Kapillare. Neben glatt verlaufenden Zellgrenzen rundliche Interzellularspalten. Schaffetus 105 mm SSL (60 Tg.). x 12 000



Abb. 18: Differenzierung der Nebennierenrinde in Zona multiformis, Zona fasciculata und Zona reticularis. Fetus 200 mm SSL (82 Tg.). Azanfärbung, x 75

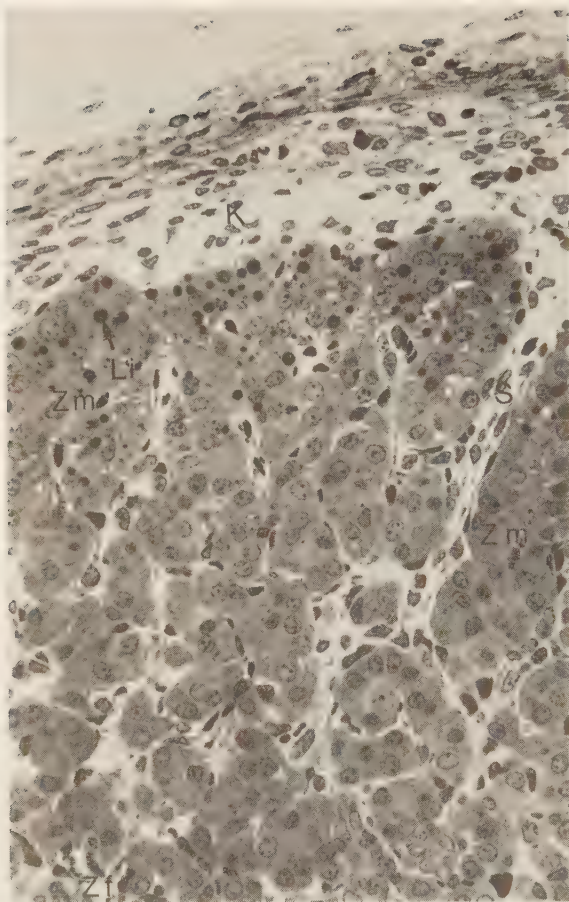


Abb. 19: Zona multi-formis und Übergang zur Zona fasciculata. Von der Kapsel strahlen Bindegewebssepten ein. Lipoidtropfen befinden sich nur in der äußeren Zellschicht. Fetus 200 mm SSL (82 Tg.). Semidünnschnitt, Methylblau-Safranin-Färbung, x 450

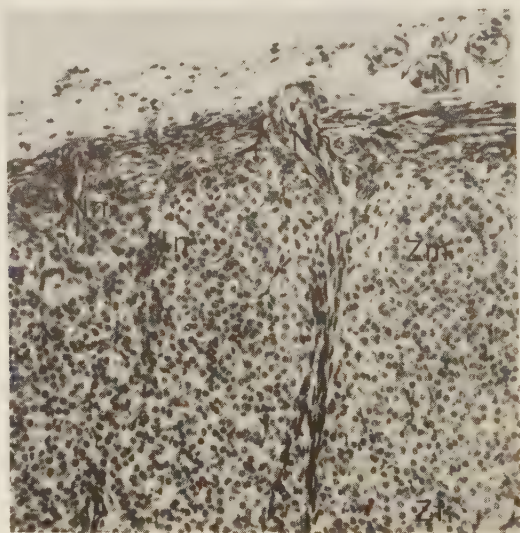


Abb. 20: Kapsel und Rinde durchziehende Nerven. Fetus 200 mm SSL (82 Tg.). Azanfärbung, x 180

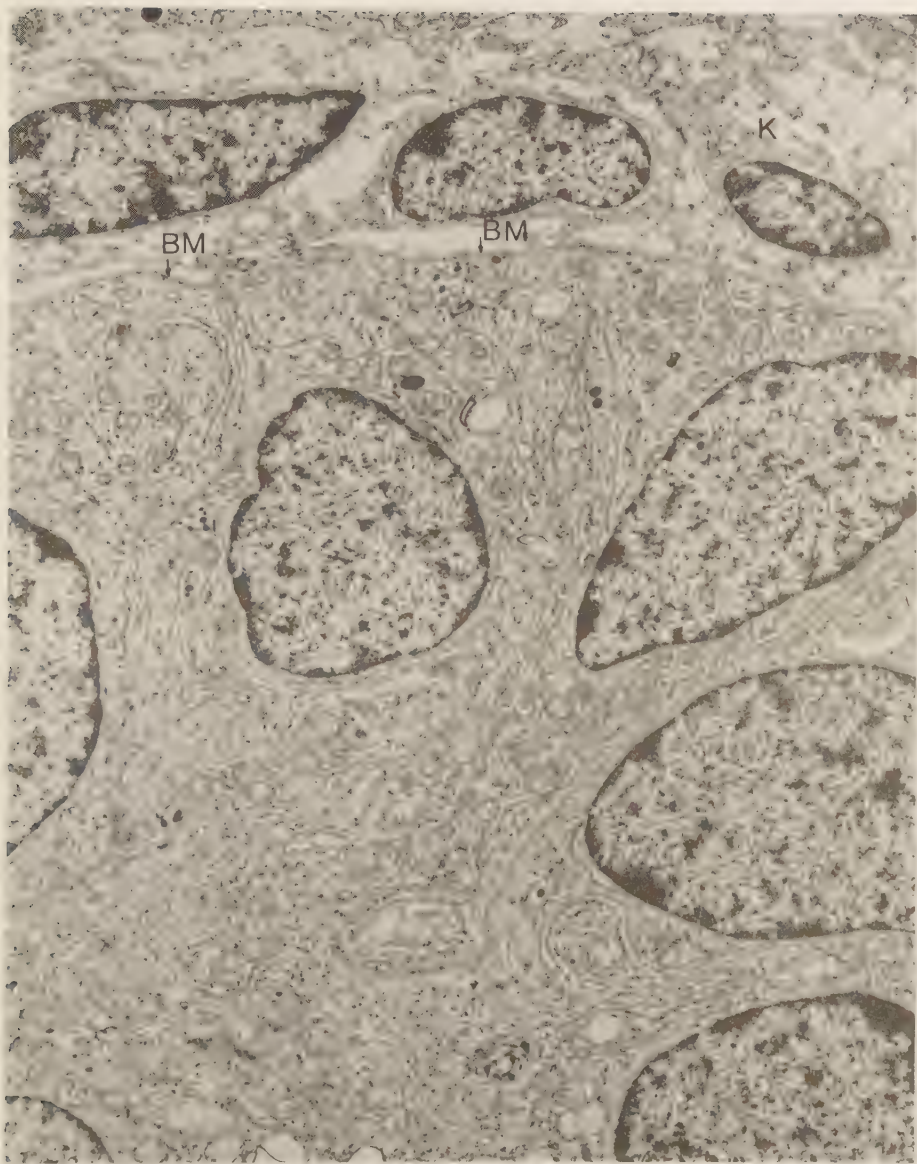


Abb. 21: An die Kapsel angrenzende Zona-multiformis-Zellen.
Fetus 380 mm SSL (120 Tg.). x 12 000

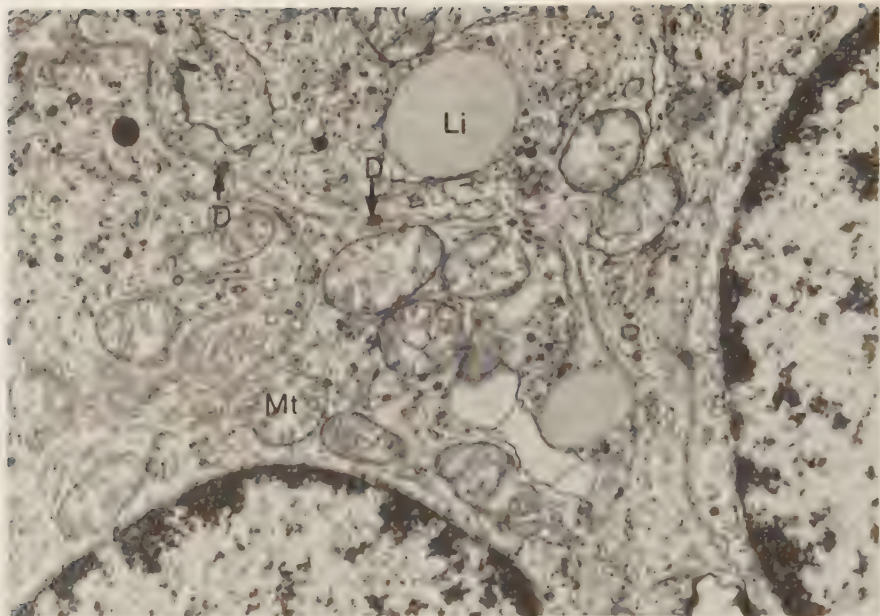


Abb. 22: Mitochondrien vom Crista-Typ, z.T. mit vesiculärem Inhalt in den Zona-multiformis-Zellen. Fetus 380 mm SSL (120 Tg.). x 30 000

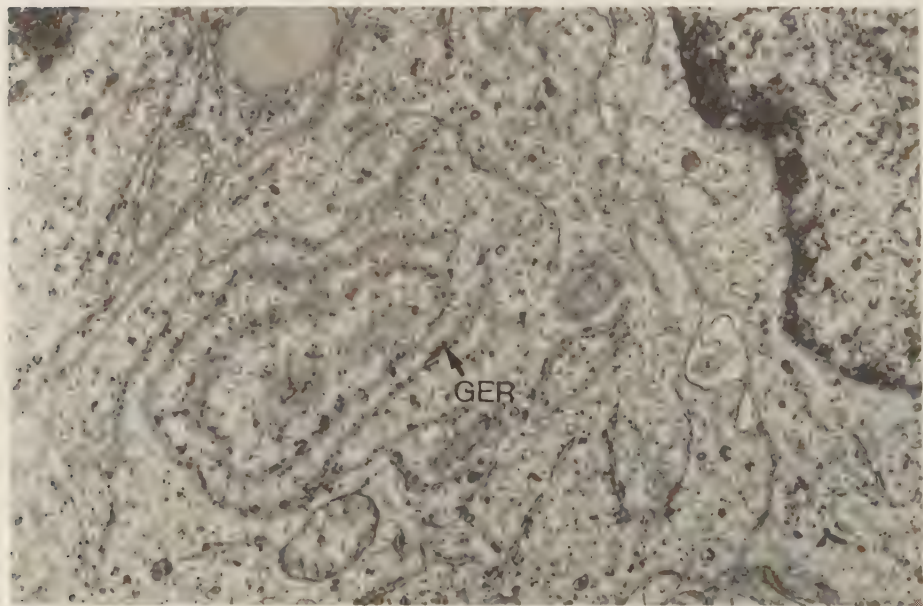


Abb. 23: Granuläres endoplasmatisches Retikulum, konzentrisch um einen Lipoidtropfen angeordnet (hier nicht im Bild). Fetus 380 mm SSL (120 Tg.). x 30 000

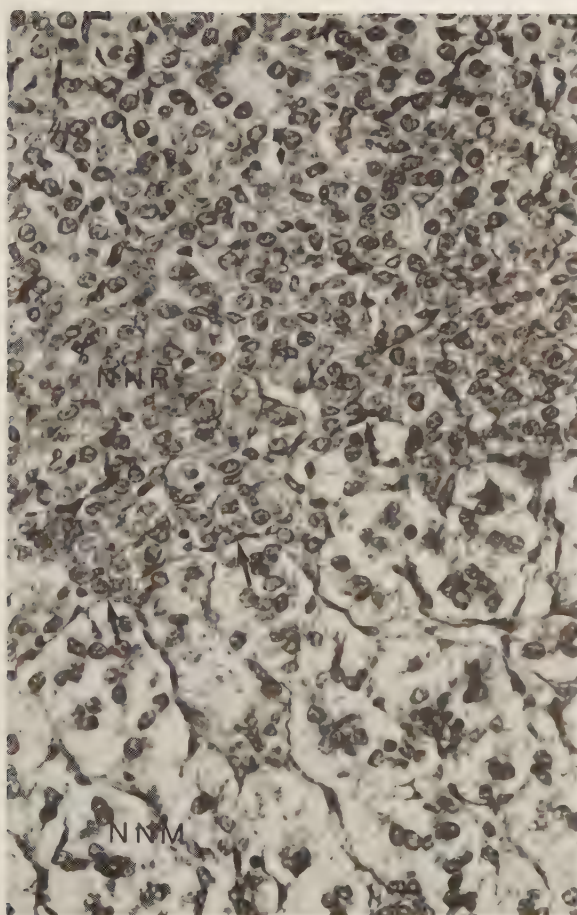


Abb. 24: Übergang von der Nebennierenrinde zum Nebennierenmark (↑).
Fetus 380 mm SSL (120 Tg.). Azanfärbung, x 450

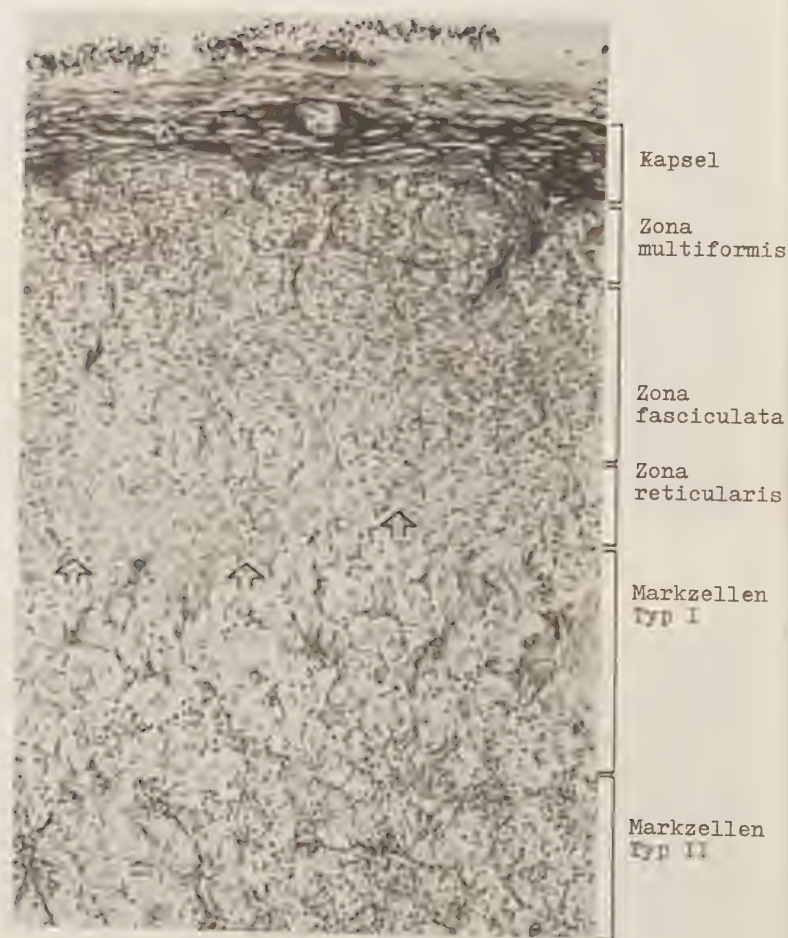


Abb. 25: Übersicht über die Gliederung der Nebenniere in die drei Rindenzonen und die beiden unterschiedlichen Zellarten in der Markzone. Übergang von der Rinde zur Markzone ($\uparrow$). Fetus von 410 mm SSL (135 Tg.). Azanfärbung, $\times 180$

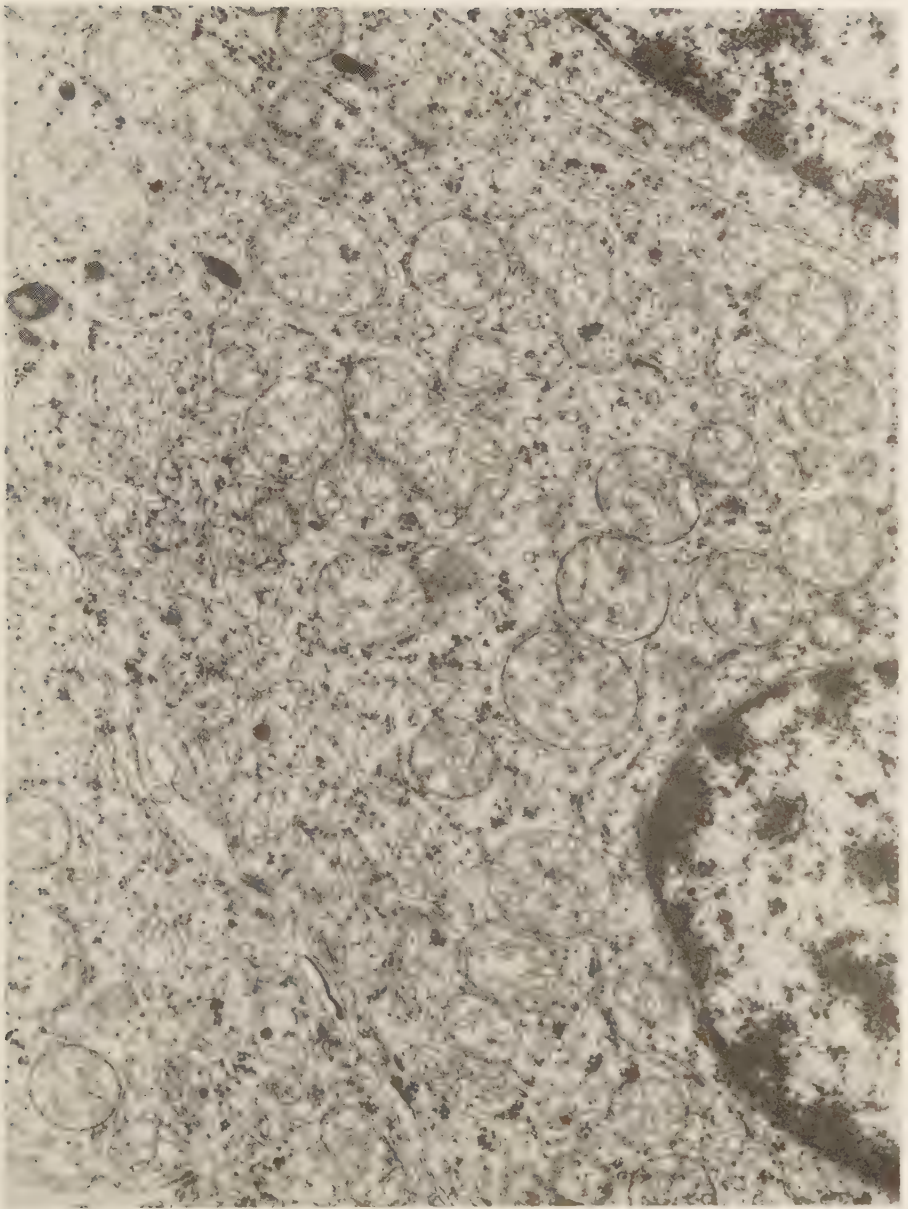


Abb. 26: Zona-multiformis-Zelle mit zahlreichen Mitochondrien vom tubulo-vesiculären Typ. Dazwischen Vesikel vom glatten und kleine Schläuche vom granulierten ER. Die Zellgrenzen benachbarter Zellen sind z. T. miteinander verzahnt. Fetus 470 mm SSL (kurz vor der Geburt). x 36 000

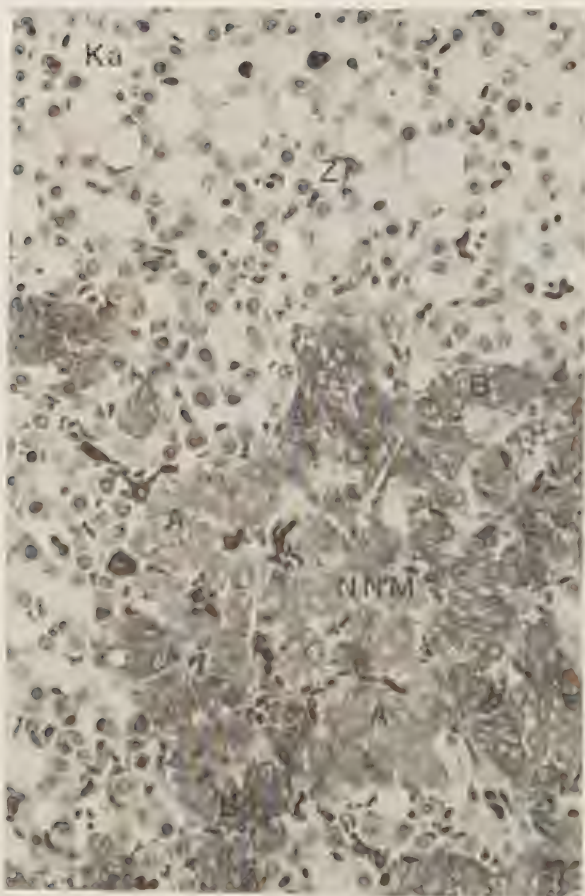


Abb. 27: Zellen der Zona reticularis mit weit gestellten Kapillarsinusoiden. Im Mark zwei mit Kaliumbichromat unterschiedlich reagierende Zellarten (A und B). Fetus kurz vor der Geburt (53c mm SSL). Welly-Fixierung, HE-Färbung, x 450

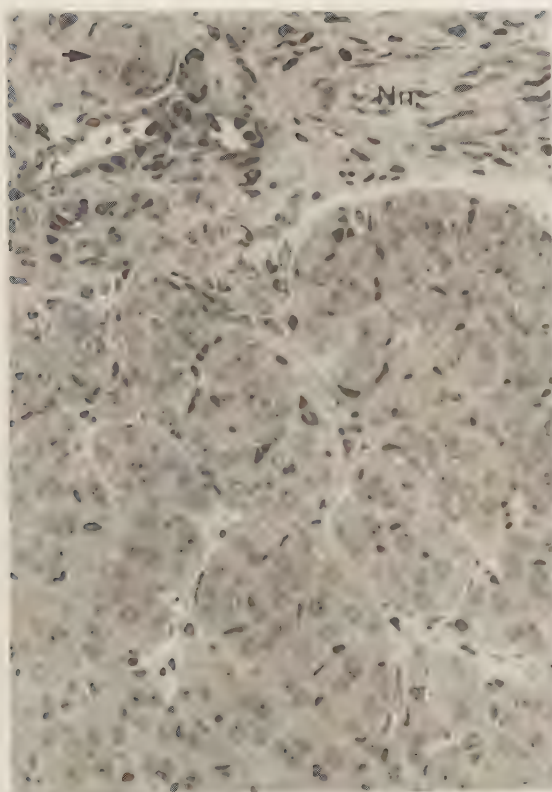


Abb. 28: Zona multiformis in der Nebenniere eines neugeborenen Hammes. In der Kapsel Blutgefäße, Nerven und Inseln einzelner Rindenzellen (↑). Semidünnschnitt, Methylblau-Safraninfärbung, x 450

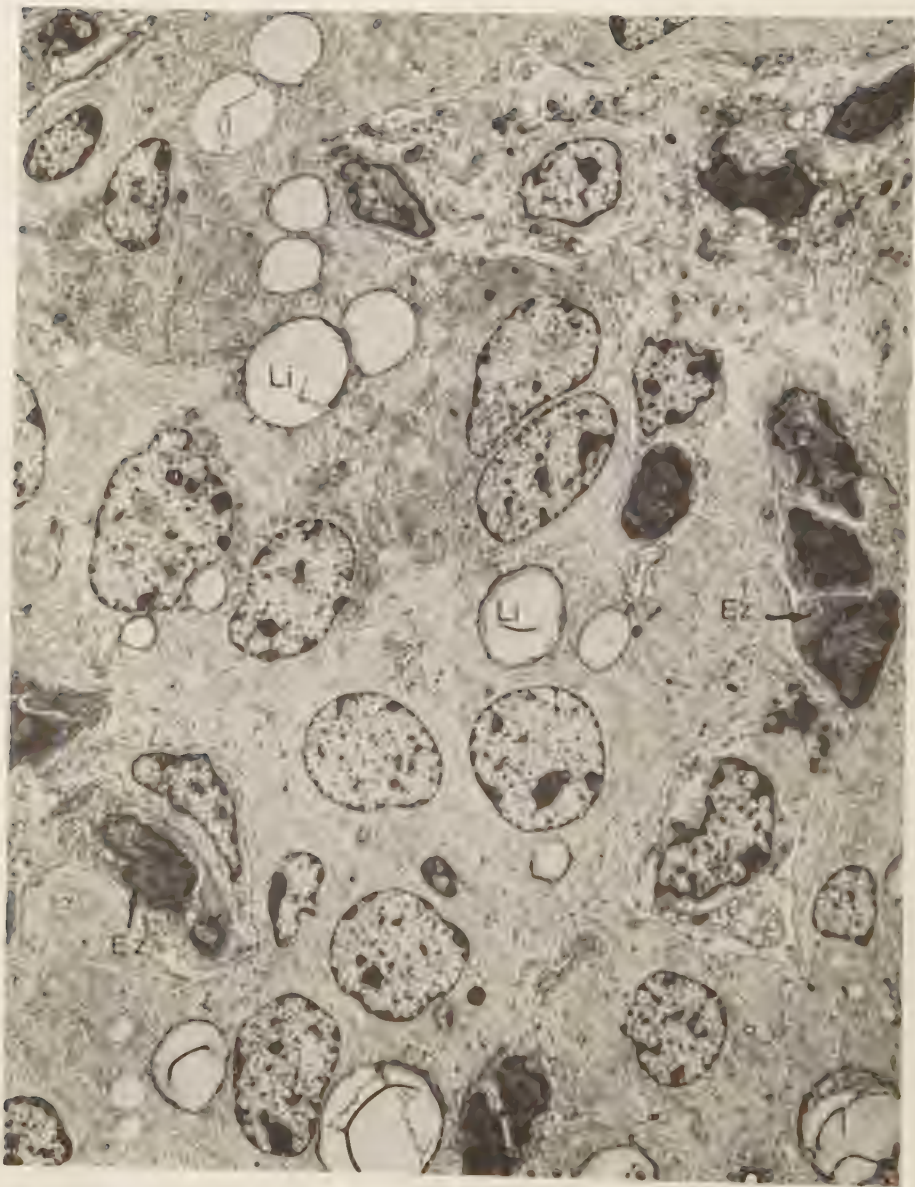


Abb. 29: Zellen der Zona multiformis mit Lipoidtropfen, umgeben von Kapillaren. Neugeborenes Lamm. x 54 000

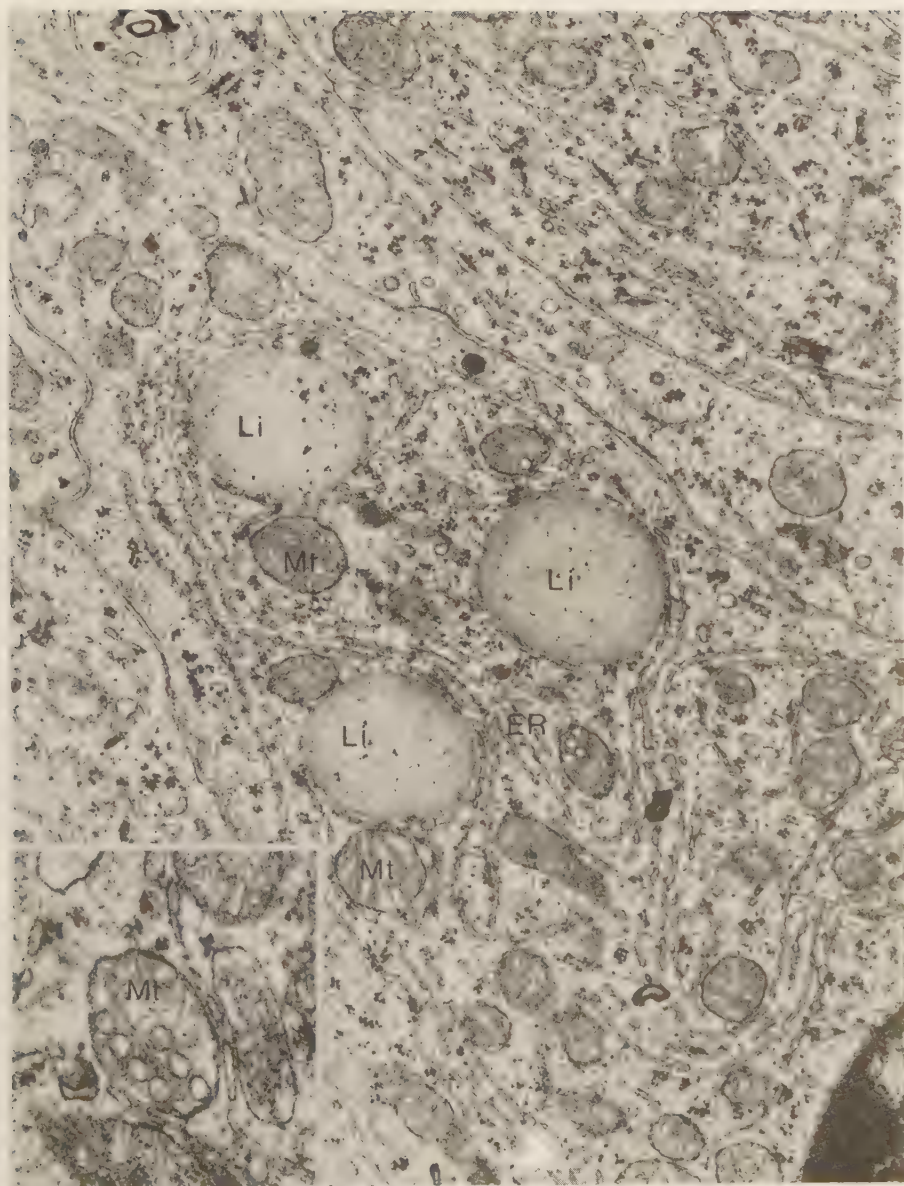


Abb. 30: Beziehungen zwischen Lipoidtropfen, Mitochondrien und
 endoplasmatischem Retikulum in einer Zona-multiformis-
 Zelle der Nebenniere eines neugeborenen Lammes.
 x 42 000
 Einsatz: Mitochondrium vom vesiculären Typ. x 90 000



Abb. 31: Golgi-Feld, Mitochondrien vom vesiculären Typ und endoplasmatisches Retikulum in einer Zona-multiformis-Zelle der Nebenniere eines neugeborenen Lammes.
x 42 000

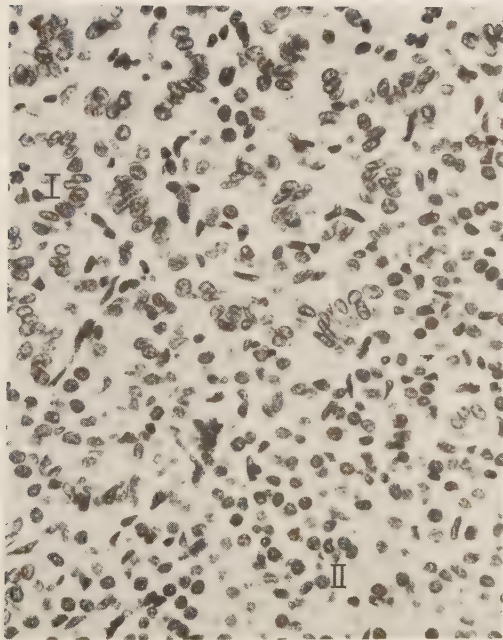
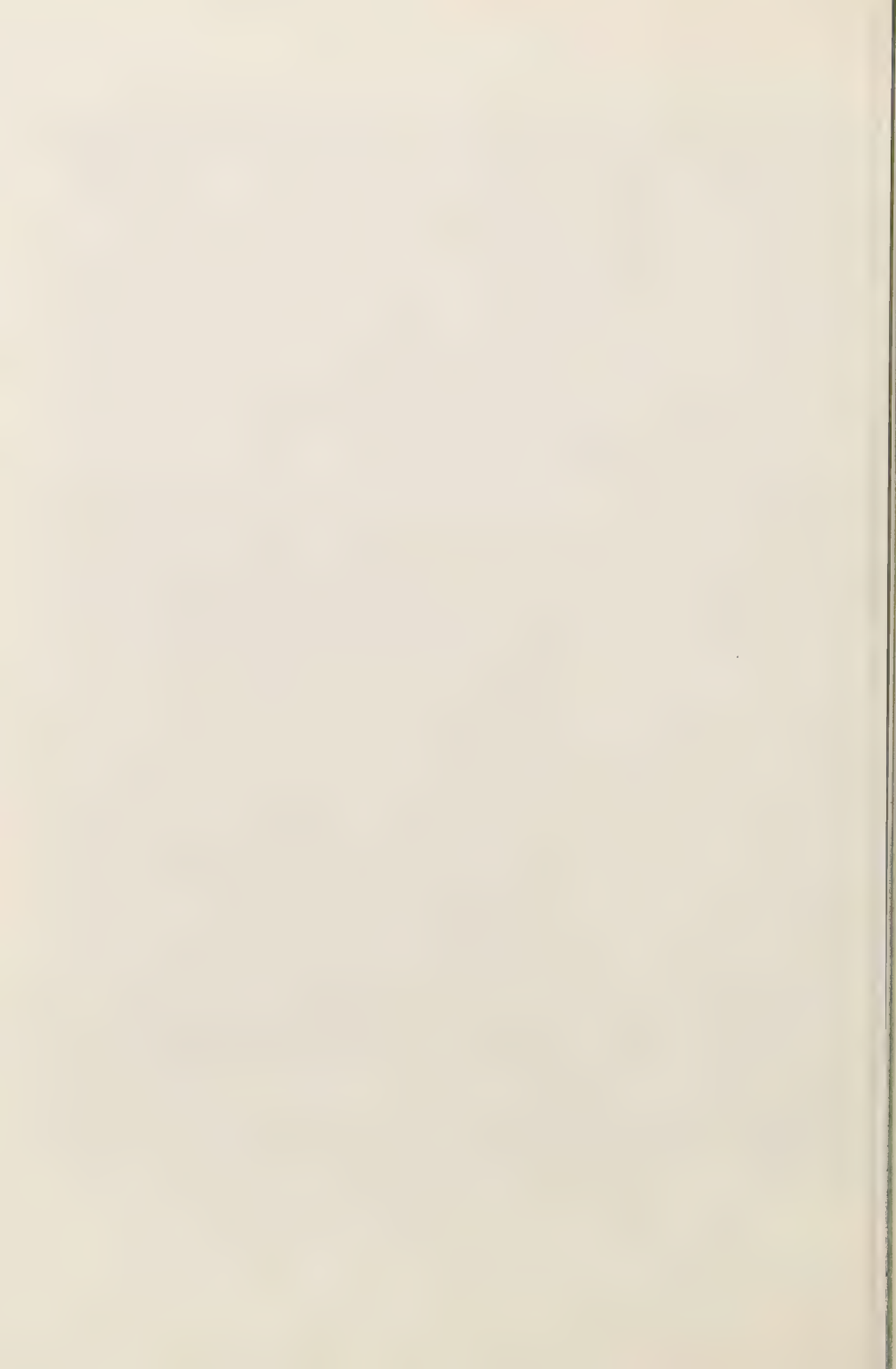


Abb. 32: Nebennierenmark eines neugeborenen Lammes mit zwei morphologisch unterschiedlichen Zelltypen (I und II). Azanfärbung, x 450



Danksagung

Zum Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Peter W a l t e r für die freundliche Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Leitung und für die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung danken.

Besonders Frau Priv. Doz. Dr. I. Rüsse danke ich für stete Beratung und andauernde Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen und Erstellung der schriftlichen Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern des Institutes für ihre freundliche Unterstützung.

Für Hilfe und Unterstützung bei der Anfertigung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. H. Liebich.

Lebenslauf

28. 2. 1948 Geboren als Sohn des Offiziers Abdel Basset Aly Mohammed und dessen Ehefrau Hanifa Saa'id in Kairo (Ägypten)
- 1952 - 1956 Besuch der Grundschule in Kairo
- 1956 - 1960 Besuch der Mittelschule in Kairo
- 1960 - 1963 Besuch der Oberschule (Secondary School) in Kairo
- 1963 Abitur
- Januar 1969 Erlangung des Grades eines Bachelor (B. V. Sc)
- Nov. 1969 bis März 1973 Wissenschaftlicher Assistent am Tieranatomischen Institut der Universität Kairo
- 1971 Ablegung der Prüfung nach dem "Postgraduated Study"
- März 1973 Erlangung des Grades eines Master (M. V. Sc.)
- April 1973 Assistent Lektor am Tieranatomischen Institut der Universität Kairo und Einschreibung zur Erlangung des Ph. D. bei Prof. Dr. A. N. George und Prof. Dr. S. E. Mostafa
- Okt. 1974 bis März 1975 Besuch des Goethe-Institutes in Prien am Chiemsee zur Erlernung der deutschen Sprache
- April 1975 bis Okt. 1975 Besuch des Deutsch-Kurses für Ausländer an der Universität München
- seit April 1975 bis jetzt Gast am Lehrstuhl für Histologie und Embryologie der Tiere
(Vorstand: Prof. Dr. P. Walter),
Universität München, zur Erlangung der tier-
medizinischen Doktorwürde.

